

Aus der
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nikolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Medikamentenkonsum in der Schwangerschaft
bei Müttern
mit Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde
einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jacqueline Thamm
aus Bad Saarow-Pieskow

Kiel (2018)

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Ibrahim Alkatout, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
Tag der mündlichen Prüfung:	10.09.2018
Kiel, den	23.07.18

Prof. Dr. Johann Roider
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

	Abkürzungen	3
1	Einleitung und Zielstellung	4
1.1	Somatische Klassifikation der Neugeborenen	4
1.2	Frühgeborene Neugeborene	5
1.2.1	Definition Frühgeburt	5
1.2.2	Inzidenz von Frühgeburt	6
1.2.3	Ursachen der Frühgeburt	7
1.2.4	Mögliche Ursachen für die Zunahme der Frühgeburt	8
1.3	Hypotrophe Neugeborene	8
1.3.1	Definition Hypotrophe Neugeborene	8
1.3.2	Inzidenz von hypotrophen Neugeborenen	8
1.3.3	Ursachen für hypotrophe Neugeborene	9
1.4	Nahrungsergänzungsmittel und Medikamente in graviditate	10
1.4.1	Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente in der Schwangerschaft	10
1.4.2	Akute und chronische Medikation bei Schwangeren	11
1.4.2.1	Magnesium	11
1.4.2.2	Schilddrüsentherapeutika	12
1.4.2.3	Antidiabetika	13
1.4.2.4	Tokolytika	14
1.4.2.5	Analgetika	15
1.4.2.6	Antihypertonika	16
1.4.2.7	Antibiotika – Auswahl	17
1.4.2.8	Glukokortikoide	19
1.5	Ziel der Arbeit	20
2	Patientengut und statistische Auswertung	22
2.1	Patientengut	22
2.2	Statistische Auswertung	27
2.3	Übersicht über die verfügbaren Fallzahlen in beiden Gruppen	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Medikamenteneinsatz gesamt	33
3.2	Arzneimiteleinsatz nach dem mütterlichen Alter	37
3.3	Arzneimiteleinsatz nach dem mütterlichen Body-Mass-Index	40
3.4	Arzneimiteleinsatz nach der somatischen Klassifikation der Neu-/ Frühgeborenen	43

Inhalt

3.5	Betrachtung ausgesuchter Medikamentengruppen	49
3.5.1	Folsäure	49
3.5.2	Antidiabetika	49
3.5.3	Antiepileptika	50
3.5.4	Analgetika	51
3.5.5	Antihypertonika	51
3.5.5.1	α -Methyldopa, Dihydralazin, Nifedipin und Urapidil	51
3.5.5.2	Betablocker gesamt	52
3.5.6	Fenoterol – β -2-Sympathomimetikum	52
3.5.7	Antibiotika	52
3.5.8	Entwöhnungsmittel	53
3.5.9	Glukokortikoide (Betamethason, Dexamethason)	53
4	Diskussion	54
4.1.	Medikamenteneinsatz gesamt	54
4.2	Medikamenteneinsatz nach dem mütterlichen Alter	57
4.3.	Medikamenteneinsatz nach dem mütterlichen BMI	58
4.4.	Medikamenteneinsatz nach der somatischen Klassifikation der Neugeborenen	62
4.5.	Diskussion ausgesuchter Medikamentengruppen	65
4.5.1	Folsäure	65
4.5.2	Antidiabetika	66
4.5.3	Antiepileptika	71
4.5.4.	Analgetika	74
4.5.5	Antihypertensiva	76
4.5.6.	Antibiotika	80
4.5.7.	Fazit	86
5	Zusammenfassung	89
6	Anhang	92
7	Literaturverzeichnis	101
8	Lebenslauf	114
9	Eidesstattliche Erklärung	115
10	Danksagung	116

Abkürzungen

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AK	Antikörper
ANS	antenatale Steroidprophylaxe
BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)
BZ	Blutzucker
GDM	Gestationsdiabetes
HPL	Humanes Plazentalaktogen
IUGR	intrauterine growth retardation
IVF	In-vitro-Fertilisation
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
NS	Nabelschnur
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PAPP-A	pregnancy associated plasma protein A
PGF	placental growth factor
SD	Schilddrüse
SGA	small for gestation age
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SS	Schwangerschaft
SSW	vollendete Schwangerschaftswoche
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TPO	Thyreoperoxidase
WHO	World Health Organization

1 Einleitung und Zielstellung

1.1 Somatische Klassifikation der Neugeborenen

Neugeborene können entsprechend ihres Gestationsalters und ihres Geburtsgewichtes klassifiziert werden. Bei der Klassifikation nach dem Gestationsalter (auch Schwangerschaftsdauer) unterscheidet man frühgeborene, termingeborene und übertragene Neugeborene. Dabei wird die Schwangerschaftsdauer in vollendeten Wochen angegeben. Zwischen 37 und 41 Schwangerschaftswochen (nachfolgend SSW abgekürzt) geborene Kinder gelten als termin- oder reifgeborene Neugeborene. Grundlage dafür ist der 1. Tag der letzten Menstruation. Wenn man 37 SSW sagt, meint man den Zeitraum von 37+0 bis 37+6 SSW, das heißt, 37 SSW sind vollendet und die Schwangere befindet sich von 0 bis 6 Tage in der laufenden 38. SSW. Daneben gibt es auch eine Angabe des Gestationsalters, welche auch die Tage der laufenden Woche mit einrechnet. Eine Termingeburt würde dann zwischen 259 und 293 Tagen erfolgen. Kinder, welche davor geboren werden, sind Frühgeborene, Kinder, welche ab 42+0 SSW, oder nach mehr als 293 Tagen geboren werden, sind übertragene Neugeborene.

Des Weiteren spielt das Geburtsgewicht für die Klassifikation der Neugeborenen eine wesentliche Rolle. Hierzu wurden Perzentilen entwickelt, welche eine prozentuale Einteilung nach der Häufigkeitsverteilung ermöglichen. Die Neugeborenen werden hinsichtlich ihres Geburtsgewichtes in hypotrophe, eutrophe und hypertrophe Neugeborene eingeteilt. Von hypotrophen Neugeborenen spricht man, wenn das Gewicht oder/und Körperlänge bezogen auf das Reifealter unter des 10. Prozentrangs (Perzentile) der bevölkerungsbezogenen Wachstumskurve liegt, bei eutrophen Kindern liegt das Gewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile, bei hypertrophen Kindern entsprechend über der 90. Perzentile.

Es entstehen somit 9 Gruppen, in welche die Neugeborenen eingeteilt werden können: hypotrophe frühgeborene Neugeborene, hypotroph am Termin geborene Neugeborene, hypotroph übertragene Neugeborene, eutroph frühgeborene Neugeborene, eutroph termingeborene Neugeborene, eutroph übertragene Neugeborene, hypertroph frühgeborene Neugeborene, hypertroph am Termin geborene und hypertroph übertragene Neugeborene. Besonderes Augenmerk wird in dieser Arbeit auf die frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen gelegt. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Überwachung und Versorgung von schwangeren Frauen stetig verbessert. Trotzdem ist die Rate von Frühgeburten und hypotrophen Termingeborenen nicht zurückgegangen, eher gestiegen.

Die Frühgeburt ist der bedeutendste Risikofaktor für die perinatale Mortalität und Morbidität. In den letzten Jahren ist es durch enorme Fortschritte in der Neonatologie gelungen, die Mortalität von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen zu senken. Die medizinische Versorgung ist mit einem beträchtlichen Einsatz medizinischer Ressourcen verbunden. Die volkswirtschaft-

lichen Kosten sind zwar noch nicht vollständig bekannt, die verfügbaren Daten jedoch alarmierend. Die Kosten der Frühgeburt setzen sich nicht nur aus den Kosten für die Versorgung in der neonatalen Intensivstation zusammen. Viele der gesundheitlichen Probleme, die in dieser Zeit entstehen, können Jahre andauern oder auch persistieren (FIELD *et al.* 2008, GAWEHN *et al.* 2009) Dies hängt natürlich vom Gestationsalter ab und betrifft insbesondere die Gruppe der sehr und extrem früh geborenen Kinder. Dazu gehören Frühinterventionskosten (Studien aus Großbritannien und Irland zeigen, dass die Gesamtkosten für Krankenhausaufenthalte während der ersten 10 Jahre bei Frühgeborenen 10x so hoch sind wie bei Reifgeborenen), zusätzliche Förderung im Kindergarten und in der Schule, besondere Ausbildungskosten, Rehabilitation bei körperlicher Behinderung (SCHNEIDER UND SPÄTLING *et al.* 2006, URLESBERGER UND MÜLLER *et al.* 2004), lebenslange Betreuung und Unterstützung in der Familie.

Nicht zu vergessen ist das menschliche Leid, welches durch die Frühgeburt verursacht wird. Damit ist klar, dass die Frühgeburtlichkeit nicht nur ein individuelles, sondern zugleich ein medizinisches, gesellschaftliches, soziales und ökonomisches Problem ist. Vor kurzem wurde geschätzt, dass früh geborene und untergewichtige Säuglinge die Hälfte der Kosten für die Hospitalisierung von Säuglingen und ein Viertel der pädiatrischen Kosten ausmachen, was darauf hinweist, dass die Kosten für die Versorgung von Säuglingen und Kindern enorm reduziert werden könnten, wenn sich Frühgeburten und hypotrophe Neugeborene verhindern ließen. Damit ist es zu begründen, dass trotz unzähliger Arbeiten, Studien und Analysen zu diesem Thema, immer wieder versucht wird, Ursachen und Zusammenhänge, welche zu Frühgeburtlichkeit und/oder hypotrophen Neugeborenen führen, zu überprüfen und eventuell neue Erkenntnisse zur Prävention, Diagnostik und Therapie zu finden. Diesem Ziel dient auch in dieser Arbeit die Analyse aus über 3.000 Datensätzen.

1.2. Frühgeborene Neugeborene

1.2.1 Definition Frühgeburt

Unter Frühgeburt versteht man laut oben erläuteter Definition eine Schwangerschaftsbeendigung ≤ 36 SSW, also bis 36+6 SSW, nach Tragzeitberechnung ≤ 258 Tage. Zusätzlich wird die Frühgeburt noch weiter untergliedert in solche mit Tragzeiten zwischen 32 – 36 SSW, auch als mäßig frühe Frühgeburt bezeichnet, zwischen der 28. bis 31. SSW als frühe Frühgeburt oder Partus prämaturnus und solche mit Tragzeiten < 28 SSW als sehr frühe Frühgeburt oder Partus immaturus bezeichnet. (CUNNINGHAM *et al.* 2001, SCHNEIDER *et al.* 2006)

Eine früher auch übliche Definition der Frühgeburt maß sich ausschliesslich an dem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g. Dies ist heute überholt. Das Kindsgewicht im Zusammenhang

mit den Reifezeichen kann lediglich ein Anhaltspunkt sein. Es ist seit langem bekannt, dass das Gewicht des Kindes durch verschiedene Faktoren nicht den normalen Werten entsprechen kann. So ist es möglich, dass das Gewicht des Kindes durch intrauterine Mangelentwicklung (SGA-small for gestation age, IUGR – intrauterine growth retardation) am errechneten Termin nur 2500 g betragen kann. Andererseits kann ein unbehandelter Diabetes mellitus der Mutter zu einem makrosomen Fetus führen, welcher vor 37 SSW bereits 2500 g oder mehr wiegen kann. Für die medizinische Behandlung und für wissenschaftliche Arbeiten ist es deshalb wichtig, die genauen geburtsmedizinischen Definitionen zu kennen und anzuwenden. (URLES-BERGER UND MÜLLER 2004)

1.2.2 Inzidenz von Frühgeburt

Die Inzidenz kennzeichnet die Anzahl der Neuerkrankungen eines bestimmten Merkmals innerhalb eines definierten Zeitraumes populationsbezogen. Die Inzidenz gehört neben der Prävalenz zu den Kennzahlen der Epidemiologie, welche die Krankheitshäufigkeit genauer charakterisiert. Bezogen auf die hier thematisierte Frühgeburtslichkeit drückt die Inzidenz die Häufigkeit von Frühgeburten, gemessen an der Gesamtzahl der Geburten innerhalb der beschriebenen Bevölkerungsgruppe im jeweiligen Zeitraum aus. Weltweit gibt es jährlich schätzungsweise ca. 15 Millionen Frühgeburten. Laut einer WHO-Studie tritt sie bei einer von 10 Schwangerschaften auf. Die Zahl der Frühgeburten ist nahezu in allen Ländern steigend. Dies gilt auch für die Industrienationen, was auf das steigende Alter der Mütter zurückzuführen ist. In Deutschland liegt die Frühgeburtenrate bei 9,2 Kinder pro Hundert, das sind 63.000 Kinder pro Jahr. 8.000 davon sind frühe Frühgeborene.

Die Inzidenz der Frühgeburtslichkeit ist in verschiedenen Regionen der Erde, in verschiedenen Ländern, aber auch innerhalb von Ländern sehr unterschiedlich. Sie ist abhängig von der Hautfarbe, von ethnischer Abstammung. So wurde festgestellt, dass in den USA die Frühgeburtenrate bei den afroamerikanischen Frauen doppelt so hoch ist wie bei den kaukasischen oder lateinamerikanischen Frauen. Die Frühgeburtenrate unter farbigen Frauen liegt in Großbritannien und den USA bei 16 – 18% im Vergleich zu 5 – 9 % bei weißen Frauen.

Ausserdem wird die Inzidenz der Frühgeburt beeinflusst vom Familien- und Sozialstatus, dazu gehört die Ausbildung und der Beruf. Arbeitslose Multigravidae haben ein 2,15-fach erhöhtes Risiko für Frühgeburten als Akademikerinnen. Alleinstehende haben ein höheres relatives Risiko für eine Frühgeburt < 32 SSW im Vergleich zu Verheirateten Schwangeren (Odds-Ratio 1,87) [ANCEL UND BRÉART 2001, KAINER 2006].

Es bestehen Abhängigkeiten von der allgemeinen Lebensweise: Rauchen erhöht Risiko, extremes Über- und Untergewicht ebenso. Des Weiteren nimmt natürlich auch die geburtshilfliche

Anamnese Einfluss auf das Auftreten der Frühgeburtlichkeit. Aus all dem geht hervor, dass die Inzidenz der Frühgeburt keine konstante Grösse ist und dass die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit zugenommen hat.

1.2.3 Ursachen der Frühgeburt

Bei den Ursachen unterscheidet man zwischen indizierter (iatrogener) vorzeitiger Schwangerschaftsbeendigung vor 37 SSW und spontan einsetzendem vorzeitigem Geburtsbeginn, wobei der komplexe Mechanismus bis heute nicht vollständig geklärt ist und pathophysiologische, genetische und umweltbezogene Faktoren eine Rolle spielen. Die indizierte vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung erfolgt wegen mütterlicher und/oder fetaler Pathologie.

Der Geburtsbeginn kann sich äußern über vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitigen Blasensprung oder Zervixinsuffizienz.

Entzündung (40%)

- Risikofaktoren:
- sexuell übertragbare Infektionen
 - bakterielle Vaginose
 - parodontale Erkrankung
 - urogenitale Infektion

Deziduale Hämorrhagie (20%)

- Risikofaktoren:
- Rauchen (Kyrklund-Blomberg *et al.* 2005; Jaddoe *et al.* 2008, Ashford *et al.* 2010)
 - art. Hypertonie
 - maternales Trauma
 - IUGR
 - erbliche Koagulopathie
 - HELLP-Syndrom

Uterine Distension (10%)

- Risikofaktoren:
- Mehrlingsschwangerschaft
 - Polyhydramnie
 - anatomische uterine Anomalie

Aktivierung der maternal- fetalen Hypothalamus- Hypophysen- NN-achse (30%)

- Risikofaktoren:
- maternaler psychischer und physischer Streß
 - fetaler physischer Streß (Pathologie der Plazenta, Beeinträchtigung des uteroplazentaren Blutflusses)

1.2.4 Mögliche Ursachen für die Zunahme der Frühgeburt

Die kontinuierliche Steigerung der Frühgeburtenrate in Deutschland ist nicht nur auf das steigende Alter der Mutter zurückzuführen. Auch verstärkte Kinderwunschbehandlungen mit Zunahme der Mehrlingsschwangerschaftsrate um bis zu 40% (BADEYAN *et al.* 2000) aber auch die isolierte Zunahme der Frühgeburtslichkeit von Einlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion (SCHIEVE *et al.* 2002) und eine zunehmende Morbidität der Schwangeren intensivieren diesen Negativtrend.

Ungeachtet der Schwangerschaftsrisiken werden die Frauen mit Kinderwunsch immer älter, was u.a. an veränderten gesellschaftlichen Bedingungen liegt (VOIGT *et al.* 2007). Dieser Trend ist in den alten Bundesländern seit 4 Jahrzehnten und in den neuen Bundesländern seit 1989 zu sehen. Allein in den letzten Jahren 2009 – 2013 stieg in Deutschland/gesamt das Lebensalter der Mutter bei der Geburt ihres 1. Kindes von 28,8 auf 29,3 Jahre, bei der Geburt des 2. Kindes von 31,3 auf 31,7 Jahre, und bei der Geburt ihres 3. Kindes von 32,8 auf 33,0 Jahre an. (Tab. 01, STATISTISCHES BUNDESAMT 2015: www.destis.de) Diese Entwicklung kann zusätzlich noch durch die Ausschöpfung medizinischer Möglichkeiten im Sinne von „Social Freezing“ gefördert. Es ist folglich in den kommenden Jahren mit einer weiteren Zunahme der Schwangeren über 35 Jahre zu rechnen. Umso wichtiger ist es, diese Frauen besonders gut zu betreuen und zu überwachen um mögliche Risiken und Komplikationen in der Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen und Frühgeburten und hypotrophe Neugeborene zu reduzieren. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Arbeit von DIETL *et al.* 2015.

1.3 Hypotrophe Neugeborene

1.3.1 Definition Hypotrophe Neugeborene

Hypotrophe Neugeborene werden auch als SGA (small for gestation age) bezeichnet. In der Mehrzahl der Fälle tritt die Verlangsamung des Wachstums erst ab dem 2./3. Trimenon auf. Da diese Definition eine rein statistische ist, sagt sie nichts über die Ursachen aus. Die IUGR-Kinder sind innerhalb der SGA-Kinder diejenigen, welche durch eine krankhafte Störung zu erklären ist.

1.3.2 Inzidenz von hypotrophen Neugeborenen

Die Häufigkeit liegt in Deutschland bei 5% aller Neugeborenen. Das sind ca. 3.5000 Neugeborene pro Jahr. Bis zu einem Drittel der untergewichtigen Kinder kommen zudem noch zu früh auf die Welt.

1.3.3 Ursachen für hypotrophe Neugeborene

Zu den Ursachen von hypotrophen Neugeborenen gehören mütterliche, fetale und plazentare Ursachen. Bei den mütterlichen Ursachen spielt die chronische Plazentainsuffizienz eine zentrale Rolle. Diese wiederum ist mit etwa 40% auf mütterlichen Zigarettenkonsum zurückzuführen. (MAGEE *et al.* 2004, ALONSO OJEMBARRENA *et al.* 2005, OKAH *et al.* 2007, WARD *et al.* 2007, FANTUZZI *et al.* 2008, NESS *et al.* 2008, MEYER *et al.* 2009, POGODINA *et al.* 2009) Ein weiterer häufiger negativer Einflussfaktor stellt der chronische arterielle oder schwangerschaftsbedingte arterielle Hypertonus dar. Andere chronische Erkrankungen, wie Herzfehler, Magen-Darmerkrankungen, Lungen- und Nierenerkrankungen, Anämien, Diabetes mellitus, chronische Infektionen und Fehlbildungen des Uterus, können ebenfalls zu einer verminderten Funktion der Plazenta führen. Die Prophylaxe einer eisenmangelbedingten Anämie konnte laut einer neuen Metaanalyse von insgesamt 92 Studien die Zahl der SGA-Geburten reduzieren.

Anomalien beim Fetus, wie z.B. chromosomale Störungen, angeborene Organfehlbildungen oder Infektionen des Feten, führen oftmals zu einer meist symmetrischen Restriktion des Wachstums. Zu den Störungen im Bereich der Plazenta wären zu nennen: Plazenta praevia, Insertio velamentosa, Infarkte, Auftreten nur einer Nabelschnur-Arterie. Diskordantes Wachstum von Mehrlingen führt auf dem Boden von schwangerschaftsimmanenter Anpassung in Abhängigkeit der Kinderzahl zu untergewichtigen Feten.

1.4 Nahrungsergänzungsmittel und Medikamente in graviditate

1.4.1 Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente in der Schwangerschaft

Der Bedarf an einigen Vitaminen und Mineralstoffen ist in der Schwangerschaft erhöht. Die Supplementierung von Nahrungsergänzungsmittel trägt dazu bei, der Mutter Substanzen zuzuführen, die sie über die normale Ernährung nicht ausreichend aufnimmt. Es wird schon seit 1992 vermutet, dass ein Mangel an Folsäure, Eisen und Zink während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Rate von Frühgeburten führt (SIEGA-RIZ *et al.* 2004, TAMURA *et al.* 1992). Insbesondere Folsäure soll bei geplanter Schwangerschaft schon vor Eintritt derselben eingenommen werden, nicht nur, um embryonale Fehlbildungen, welche ihren Ursprung in der Frühschwangerschaft haben, zu vermeiden, außerdem ist es erwiesen, dass diese frühe Einnahme die Frühgeburtenrate um bis zu 70% reduzieren kann (MALONE *et al.* 2007). Von besonderer Bedeutung sind Folsäure, Jod und Eisen. Ein Folsäuremangel in der Schwangerschaft ist nach heutigem Kenntnisstand für zahlreiche SS-Komplikationen verantwortlich: embryonale Fehlbildungen, Präeklampsie, vorzeitige Plazentaablösung, Früh- und Fehlgeburten, niedriges Geburtsgewicht.

Dies konnte seit Jahrzehnten in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (MULINARE *et al.* 1988, CZEIZEL *et al.* 2004, Koletzko *et al.* 2004). Bei einem Jodmangel, bedingt durch erhöhte renale Clearance, eine Hämodilution und vermehrte Bildung von Transportglobulinen; besteht die Gefahr der Entwicklung eines hypothyreoten Jodmangel-Strumas bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Der Eisenbedarf ist in der SS wegen der Zunahme des Blutvolumens um 100% erhöht. Vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel kommt es daher häufig zu einer Anämie. Es wird daher empfohlen, Frauen nach Ausschluss einer latenten Hyperthyreose, die schwanger werden wollen oder schwanger sind, eine Nahrungsergänzung mit Folsäure 400 µg/d oral und Jodid 100 – 200 µg/d oral durchzuführen. Vegetarierinnen wird eine gleichzeitige Supplementierung mit Vitamin B12 empfohlen, da bei strenger jahrelanger vegetarischer Diät die körpereigenen Speicher entleert sein könne. Der Eisenstatus wird durch Laboruntersuchungen beim betreuenden ambulanten Frauenarzt regelmäßig festgestellt. Eine prophylaktische Einnahme wird jedoch nicht empfohlen. Eine Nahrungsergänzung mit weiteren Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ist nur bei einseitiger Ernährung, das heißt, wenn wenig Obst, Gemüse und Milchprodukte verzehrt werden, notwendig. Bei der Auswahl entsprechender Multivitaminpräparate sollten die aktuellen Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr für Schwangere berücksichtigt werden.

Magnesium wird sehr breit in der Schwangerschaft eingesetzt, z.B. bei Magen-Darmproblemen mit Sodbrennen, Obstipation, zur Neuroprotektion speziell bei drohender Frühgeburt, zur antihypertensiven Therapie und zur Prophylaxe einer drohenden Eklampsie. Außerdem wird es ohne Nutznachweis bei Neigung zu Muskelkrämpfen eingenommen. Als Tokolytikum ist es lange Zeit erfolglos eingesetzt worden, so dass diese Indikation als obsolet anzusehen ist.

1.4.2 Akute und chronische Medikation bei Schwangeren

Auch Schwangere müssen mit Arzneimitteln versorgt werden, denn unbehandelte Erkrankungen können sowohl die Mutter als auch das ungeborene Kind gefährden. Dabei sollen insbesondere vermieden werden

- Therapieabbrüche
- Fehlbildungen durch Medikamente
- unnötige vorgeburtliche Diagnostik
- Abbrüche von Schwangerschaften
- unnötiges Abstillen.

Eine wichtige Beratungshilfe sind Internet-Informationsseiten, welche Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente und zur Behandlung häufig vorkommender Krankheiten bei werdenden Müttern und Stillenden bieten. Die dahinterstehenden Institute passen die Empfehlungen zur Pharmakovigilanz und Embryonaltoxikologie ständig an. In den letzten Jahren hat sich die Überwachung und Versorgung von schwangeren Frauen stetig verbessert. Trotzdem ist die Rate von Frühgeburten und hypotrophen Termingeborenen nicht zurückgegangen.

1.4.2.1 Magnesium

In der Schwangerschaft ist der Bedarf an Magnesium geringfügig erhöht. So sollten Schwangere etwa 310 mg pro Tag, Stillende 390 mg pro Tag aufnehmen. Für nicht-schwangere Frauen zwischen 25 und 51 Jahren liegt die empfohlene Tagesmenge bei 300 mg am Tag. Ausserdem wird durch hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft vermehrt Magnesium ausgeschieden. Magnesium wird nicht vom Körper produziert, es muss dem Körper zugeführt werden. Dieser geringfügige Mehrbedarf ist im Regelfall gut über eine ausgewogene Ernährung abzudecken. Manchmal ist jedoch aus medizinischen Gründen eine zusätzliche Substitution von Magnesium in der Schwangerschaft ratsam (MAKRIDES *et al.* 2014).

Magnesium ist neben anderen Stoffen für den Aufbau von Knochen, Zähnen und für Muskel- und Nervenfunktionen notwendig. Magnesium wirkt bei der Herstellung von Nukleinsäuren und Eiweißen mit. Der Mineralstoff optimiert die Sauerstoffversorgung der Zellen, weitet Blutgefäße und hat einen positiven Einfluss auf Migräne und Angina pectoris-Anfälle. Ebenso hemmend wirkt Magnesium auf Schlafstörungen und Tinnitus. Auch kleinere Unzulänglichkeiten in der Schwangerschaft, wie Obstipation, werden gemildert. Magnesium bindet bei ausreichender Zufuhr im Darm Wasser und weicht damit den Darminhalt auf. Zeitgleich steuert Magnesium über 300 Enzymaktivitäten. Solche Komplikationen können sein:

- Muskelverspannungen und Wadenkrämpfe
- Müdigkeit, Schlaflosigkeit
- Nervosität
- Obstipation mit Hämorrhoiden
- Parästhesie (gestörtes Temperatur- und Schwellungsgefühl)
- Therapie und Prophylaxe von Krampfanfällen bei arteriellem Hypertonus in der Schwangerschaft.

1.4.2.2 Schilddrüsentherapeutika

Hypothyreose

In Deutschland ist die Schilddrüsen-Unterfunktion nicht selten. Ca. 0,5% der Schwangeren haben zu wenig SD-Hormone. Noch höher ist der Anteil der Schwangeren an einer latenten Hypothyreose mit noch normalen SD-Hormonen, jedoch erhöhtem TSH. Ursächlich steht ein Jodmangel aber auch das Vorhandensein von TPO-Antikörpern, also Antikörper gegen Thyreoperoxidase damit im Zusammenhang. Schätzungsweise haben ca. 10 – 20% aller gebärfähigen Frauen in Deutschland diese Antikörper.

Massive, aber auch latente Hypothyreose sollen in der Schwangerschaft behandelt werden, da bereits in einer Studie von GLINOER *et al.* 1997 eine erhöhte Schwangerschafts-Komplikationsrate nachgewiesen wurde. Ausserdem konnte in einer Studie von POP *et al.* (2003) nachgewiesen werden, dass insbesondere die mentale und motorische Entwicklung dieser Kinder verzögert war. Folgen einer Hypo- als auch einer Hyperthyreose sind erhöhte Raten an Aborten, Früh- und Totgeburten und erhöhte Raten an kindlichen Fehlbildungen und verzögerte Entwicklung des Kindes. Zu den Symptomen bei der Schwangeren zählen Müdigkeit, trockene Haut, Schwäche und Haarausfall. Folgende Medikamente kommen zum Einsatz: Levothyroxin.

Hyperthyreose

Hyperthyreose ist mit weit unter 1% in der Schwangerschaft selten. Eine unbehandelte manifeste Hyperthyreose stellt ein Risiko für die Schwangerschaft als auch für den Fetus dar. Dagegen abzugrenzen ist eine vorübergehende Hyperthyreose bei Frauen mit Hyperemesis, welche meist nicht behandelt werden muss. Zu den Folgen in der Schwangerschaft können eine fetale Wachstumsretardierung, Präeklampsie, Frühgeburt und intrauteriner Fruchttod gehören. Zu den allgemeinen mütterlichen Symptomen zählen Schwitzen, innere Unruhe, Tachykardie, schnelle Gewichtsabnahme, Durstgefühl und Diarrhoen. Thyreostatikum der Wahl ist Propylthiouracil, Reservethyreostatika sind Thiamazol und Carbimazol; so niedrig wie möglich dosieren.

1.4.2.3 Antidiabetika

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitsymptom die chronische Hyperglykämie ist. Man unterscheidet 3 Typen. Während Typ 1 auf einer gestörten Insulinsekretion beruht, sind Typ 2 und der Gestationsdiabetes durch eine gestörte Insulinwirkung gekennzeichnet.

Ein vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft ungenügend eingestellter Diabetes korreliert mit erhöhter Fehlbildungsrate mit Anomalien an Wirbelsäule und Extremitäten, an Herz-Kreislaufsystem sowie Neuralrohrdefekte, seltener urogenitale und gastrointestinale Fehlbildungen. Dies wurde in 2 Arbeiten nachgewiesen: BRIGGS *et al.* 2005, LOFFREDO *et al.* 2001) Die Rate an Aborten ist erhöht, die perinatale Mortalität ist deutlich erhöht, die Frühgeburtenrate beträgt fast 20% (HONG *et al.* 2008, FADL *et al.* 2010, EKBOM *et al.* 2008) Dies konnte in einer Arbeit von GAMSON *et al.* (2004) dargestellt werden. Die neonatale Morbidität ist gekennzeichnet durch makrosome Neugeborene mit ungenügender Organreife, Mangelentwicklung und postpartale Stoffwechselstörungen, insbesondere Hypoglykämien.

Ein manifester Diabetes mellitus kann in der Schwangerschaft zu uteroplazentaren Versorgungsproblemen und daraus resultierenden Erkrankungen der Mutter führen, wie z.B. Präeklampsie. Die überwiegende Mehrheit der Typ II und Gestationsdiabetikerinnen entwickelt sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms. Abnehmen führt zu sinkenden Insulinspiegeln und zu erhöhter Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren. Eine Gewichtsreduktion auf einen BMI ≤ 27 sollte vor der Schwangerschaft erreicht werden.

Ziel ist eine gute Stoffwechseleinstellung mit Normoglykämie, denn die diabetische Fetopathie geht auf Hyperglykämie der Mutter zurück. Der Stoffwechsel des Fetus reagiert mit gesteigerter Insulinproduktion, die zu einer Betazellhyperplasie und -trophie führt, dies wiederum begünstigt die Entwicklung eines Respiratory-Distress-Syndroms. Kinder diabetischer Mütter mit unzureichender BZ-Einstellung werden häufiger adipös und können eine Glukosetoleranzstörung entwickeln.

Übergewicht und Gestationsdiabetes nehmen weltweit in den Industrienationen zu. Nach Literaturangaben der letzten 20 Jahre variieren die Prävalenzen des GDM zwischen 0,6% und 22 % (KING *et al.* 1998, MURGIA *et al.* 2006). In Deutschland steigt die GDM-Prävalenz um den jährlichen Faktor 2,52. Deshalb wird seit einigen Jahren ein 75 g oraler Glukosetoleranztest als Screening zwischen der 24+0 bis 27+6. SSW durchgeführt.

Während der SS ändert sich die Insulinempfindlichkeit wie folgt: im 1. Trimenon erhöhte Insulinempfindlichkeit mit erhöhter Rate an Hypoglykämien, danach insbesondere im 3. Trimenon nimmt die Insulinempfindlichkeit ab, so dass oft eine Dosissteigerung notwendig wird. Postpartal kehrt die ursprüngliche Insulinempfindlichkeit zurück.

Therapie: Ein Typ-I Diabetes muss schon vor der Schwangerschaft mit Insulin gut eingestellt sein. Humaninsuline sind Mittel der 1. Wahl. Schwangere mit Typ II oder Gestationsdiabetes, der diätetisch nicht ausreichend therapiert ist, sollen Humaninsulin erhalten, ebenfalls Schwangere mit fetaler Makrosomie bei grenzwertig normalen BZ-Werten. Während der Schwangerschaft ist der Insulinbedarf oft anzupassen. Diabetikerinnen gehören zu Risikoschwangeren. Es sollten zur Therapiekontrolle Ultraschallbiometrie-Werte (Abdomenumfang) des Fetus herangezogen werden. Orale Antidiabetika sind in der Schwangerschaft derzeit nicht zugelassen.

1.4.2.4 Tokolytika

Tokolytika bezeichnen Medikamente, welche zur Unterdrückung vorzeitiger Wehen eingesetzt werden. Kritische Analysen (HOW *et al.* 2006) zeigen, dass der Nutzen einer tokolytischen Therapie fast ausschließlich im Kurzzeitbereich von 24 – 48 Stunden liegt, ein Zeitraum, der es erlaubt, die Schwangere in ein Perinatalzentrum zu verlegen und eine antenatale Steroidprophylaxe mit Glukokortikoiden durchzuführen. Diese Analyse hat gezeigt, dass die Gesamtfrühgeburtenrate nicht gesenkt werden konnte.

Es gibt verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Nebenwirkungen. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente sind:

- β -2-Mimetika: z.B. Fenoterol, Salbutamol
- Calciumantagonisten: Nifedipin
- Oxytocinantagonisten: Atosiban

Es gibt keine Einigkeit über einen standardisierten Therapieplan. Am weitesten verbreitet ist Fenoterol (Partusisten), welches als Kurzzeittokolyse kontinuierlich intravenös oder als Bolusgabe gegeben wird. Die orale Substitution ist nicht wirksam und sollte deshalb nicht mehr durchgeführt werden. Es hat jedoch ausgeprägte Nebenwirkungen. Insbesondere das mütterliche Lungenödem wäre da zu erwähnen, welches mit 1 zu 400 mütterlichen Todesfällen einhergeht.

Calciumantagonisten (Nifedipin) werden oral eingesetzt. In einer Studie konnte kein klinischer oder wirtschaftlicher Vorteil weder von Fenoterol noch von Nifedipin nachgewiesen werden. Jedoch ist nach wie vor Fenoterol Mittel der 1. Wahl (VALDES *et al.* 2012)

Seit 2000 ist der Oxytocinantagonist Atosiban zugelassen. Es ist ein parenteral wirksames Tokolytikum mit wenigen Nebenwirkungen, das aber sehr preisintensiv ist und es wird deshalb bei Patientinnen mit Fenoterolunverträglichkeit oder Problemsituationen eingesetzt.

1.4.2.5 Analgetika

Paracetamol ist das Analgetikum und Antipyretikum der 1. Wahl. Es kann in jeder Phase der SS innerhalb des üblichen Dosisbereiches eingesetzt werden. ASS ist Mittel der 2. Wahl, sollte im letzten SS-Drittel nicht regelmäßig und nicht in antiphlogistischer Dosis angewendet werden. Für die längerfristige antiphlogistische Behandlung sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie z.B. Ibuprofen und Diclofenac, zu bevorzugen. Es sollte aber ab 28 – 30 SSW nicht mehr gegeben werden, da ein Ductus-arteriosus-Verschluss resultieren könnte. Die niedrig dosierte Therapie mit ASS mit 100 mg/d oral wird zur Thrombozytenaggregationshemmung und zur Prävention der Entwicklung einer Präeklampsie/IUGR früh in der Schwangerschaft (Beginn: perikonzeptionell bei anamnestischer Belastung) eingesetzt.

Außerdem diskutiert man den Nutzen zur Prävention bei Abortneigung und anderen SS-Komplikationen, wie Anti-Kardiolipin- oder Anti-Phospholipid-Antikörper, z.B. bei Lupus erythematoses. Auf den Einsatz von Metamizol (Novaminsulfon), Phenazon und Propyphenazon sowie selektive COX-2-Inhibitoren sollte verzichtet werden.

Bei starken Schmerzen können Opiate, wie (Morphin, Hydromorphon kurzfristig gegeben werden, jedoch muss bei peripartalem Einsatz die mögliche Atemdepression des Neugeborenen beachtet werden. Das Spasmoanalgetikum Pethidin (Dolantin) kann unter der Geburt eingesetzt werden. Fentanyl wird häufig in der Geburtshilfe eingesetzt, v.a. bei rückenmarksnahen Analgesieverfahren.

Jedoch existieren Studien, deren Ergebnisse zu einem kritischen Umgang mit Paracetamol, Ibuprofen und ASS anraten lassen. Paracetamol begünstigt möglicherweise die Entstehung von Asthma bronchiale und anderen atopischen Erkrankungen. Dies geht aus einer Querschnittsstudie im American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (BEASLEY *et al.* 2011) hervor. Die International Study Of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ist die weltweit größte epidemiologische Studie, die nach den Ursachen der steigenden Rate von Asthmaerkrankungen in den Industrieländern sucht.

Wenn die Auswertung von RICHARD BEASLEY vom Medical Research Institute of New Zealand in Wellington den Kern trifft, dann könnte Paracetamol eine der wesentlichen Gründe sein. BEASLEY berichtet, dass ein moderater Einsatz des Wirkstoffs mit einem um 43% erhöhtem Asthmarisiko assoziiert war. Ein häufiger Einsatz erhöhte das Risiko um den Faktor 2,51. Auch Symptome der beiden anderen häufigen atopischen Erkrankungen traten nach dem Einsatz von Paracetamol häufiger auf: Für die Rhinokonjunktivitis wurde ein um 38 % erhöhtes Risiko bei moderater Einsatz und ein um 2,39-fach erhöhtes Risiko bei häufigem Einsatz gefunden. Ekzemerkrankungen traten zu 31 und 99 Prozent häufiger auf. Als Ursache wird diskutiert, dass Paracetamol den oxidativen Stress und die Entzündungsbereitschaft erhöht, weil Glutathion,

das wichtigste Antioxidans der Zellen, durch den Abbau von Paracetamol sinkt. Insgesamt könnten nach den Ergebnissen dieser Studie 40 Prozent aller oben genannter Erkrankungen auf den Einsatz von Paracetamol zurückgehen.

In einer tierexperimentellen Studie in Human Reproduction blockierte die intrauterine Exposition mit den milden Analgetika die Produktion von Testosteron in einer für die Entwicklung der Gonaden wichtigen Phase. In einer prospektiven Kohortenstudie war die Einnahme, vor allem im zweiten Trimenon, mit einer erhöhten Rate an Kryptorchismus assoziiert. Die tierexperimentellen Studien waren an der Universität Rennes durchgeführt worden. (KRISTENSEN *et al.* 2011, ALBERT *et al.* 2013). Die gewonnenen Daten untermauern die Ergebnisse einer Umfrage unter 2.297 Schwangeren aus Dänemark und Finnland, welche Ulla Hass von der Technischen Universität in Søborg durchgeführt hat. Das Ergebnis dieser Erhebung war, dass im zweiten Trimenon bereits die Einnahme eines einzigen Analgetikums mit einer mehr als zweifach erhöhten Rate eines Kryptorchismus verbunden war, die Einnahme von ASS oder Ibuprofen ein vierfach erhöhtes Risiko, während für Paracetamol ein zweifach erhöhtes Risiko ermittelt wurden. Bei gleichzeitiger Einnahme von zwei oder mehreren Analgetika im zweiten Trimenon hatten die schwangeren Frauen ein 16-fach erhöhtes Risiko für die Entbindung eines an Kryptorchismus erkrankten Kindes.

ADHS ist die häufigste Verhaltensstörung bei Kindern. Trotz nachgewiesener Vererbbarkeit wird auch der Einfluss von Umweltfaktoren diskutiert. Ein internationales Team hat den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft und dem Auftreten von ADHS in einer prospektiven Studie untersucht. Hierzu wurden zwischen 1996 und 2002 über 64.000 schwangere Frauen rekrutiert und befragt. Die Auswertung ergab, dass bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Paracetamol eingenommen hatten, vermehrt ADHS diagnostiziert wurde (Odds Ratio: 1,37). Dieser Effekt erhöhte sich, wenn Paracetamol mehr als ein Trimester eingenommen wurde (Odds Ratio bei Einnahme in allen drei Trimestern: 1,61). Auch die Dauer der Einnahme hatte einen Einfluss. Bei mehr als 20 Wochen verdoppelte sich das ADHS-Risiko fast (Odds Ratio: 1,84) [COOPER *et al.* 2014, LIEW *et al.* 2014].

1.4.2.6 Antihypertonika

In der Schwangerschaft kommt es zu gravierenden hämodynamischen Veränderungen. Das Blutvolumen nimmt zum Ende der SS um 50% zu, der Gefäßwiderstand und der arterielle Blutdruck sinken, der Ruhepuls steigt um 10 – 20 Schläge pro Minute. Daraus resultiert ein bis zu 50%-iger Anstieg des Herzminutenvolumens.

In der Schwangerschaft kommen hypertone als auch hypotone Regulationsstörungen häufiger vor. Bei den Hochdruckkrankheiten Schwangerer unterscheidet man folgende Formen:

- chronisch präexistenter arterieller Hypertonus
- SIH (Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus) mit und ohne Ödeme
- Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP-Syndrom

Als Grenzwert wird ein RR von 140/90 mm/Hg angesehen. Behandlungen erfolgen ab 160/110 mmHg. Unbehandelter art. Hypertonus kann zu Hirnblutungen der Mutter und kardialen Problemen führen. Vor allem über eine Plazentadysfunktion sind Abruptio der Plazenta, Frühgeburt, Wachstumsretardierung und perinataler Tod möglich.

Therapie: Mittel der 1. Wahl ist α -Methyldopa, Mittel der 2. Wahl Metoprolol (β -Rezeptorenblocker; dabei sollten gut erprobte β -Blocker, wie angegeben, bevorzugt gegeben werden), Dihydralazin und Nifedipin, Urapidil kann in der Spätschwangerschaft eingesetzt werden. Eine Gewichtsreduktion des Fetus bei Gabe von β -Rezeptorenblockern ist möglich. ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Hemmstoffe sind in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.

1.4.2.7 Antibiotika – Auswahl

Antibiotika kommen in der Schwangerschaft wegen verschiedener Infektionen und bei Anzeichen der Frühgeburtlichkeit zum Einsatz. Dabei spielen Infektionen des Urogenitalsystem (Zystiditen, Pyelonephritiden bei Harnstauung) eine wichtige Rolle. Es wurde in Arbeiten gezeigt, dass bei Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie die antibiotische Behandlung die Inzidenz der Pyelonephritis und der Frühgeburt senkt (CRAM *et al.* 2002, SMALL 2001, GONCALVES *et al.* 2002).

Symptomatische vaginale Infektionen werden wegen der Gefahr der Frühgeburtlichkeit mit vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung (um 50% erhöht) oder der intrapartalen Übertragung auf das Kind behandelt. Die bakterielle Vaginose hat in der SS eine Prävalenz von 10 – 20%, die asymptomatische Vaginose soll nicht mehr behandelt werden. Im letzten SS-Drittel erfolgt ein Screening auf B-Streptokokken, da dies bei einem erhöhten Infektionsrisiko für das Neugebore prophylaktisch postpartal mit Penicillinen behandelt werden kann.

Vaginale Chlamydieninfektion ist die häufigste bakteriell bedingte Geschlechtskrankheit in der SS. Seit 1995 erfolgt ein Screening auf Chlamydia trachomatis. Die Behandlung erfolgt mit Clindamycin lokal, alternativ lokal mit Metronidazol; bei Rezidiv oder Zeichen der Frühgeburtlichkeit Behandlung ab dem 2. Trimenon mit Kombination aus Metronidazol und Erythromycin systemisch. In einer aktuellen Arbeit (HILL *et al.* 2015), bei der 1.120 Schwangere einbezogen

wurden, konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Infektion mit Gonorrhoe oder Chlamydien und vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitigem Wehen nachgewiesen werden. Am zweithäufigsten ist die Gonorrhoe, welche mit Penicillinen behandelt wird.

Im Rahmen der Therapie bei Frühgeburtsbestrebungen geht man mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer aufsteigenden Infektion aus, so dass eine systemische antibiotische Therapie zur Prophylaxe der Frühgeburt seit über 2 Jahrzehnten preferiert wird (Romero *et al.* 1994). Auch in einer aktuelleren Arbeit (SEELBACH-GOEBEL *et al.* 2013) konnte dieser kausale Zusammenhang in mindestens 25% nachgewiesen werden, besonders bei frühem Gestationsalter. Bei vorzeitigem Blasensprung konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen (GASPARIVIC *et al.* 2014) der antibiotische Nutzen mit Prolongation der Schwangerschaft und besserem fetalen Outcome nachgewiesen werden. Der Effekt bei alleiniger vorzeitiger Wehentätigkeit ist in der Arbeit von SEELBACH-GOEBEL umstritten. Ausserdem spielen in der Schwangerschaft Infektionen des Harnwegstraktes, wie Zystididen und Pyelonephrididen, eine zentrale Rolle.

- Penicilline und Cephalosporine gehören zu den Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft (BERKOVITCH *et al.* 2004, 2000).
- Makrolide dürfen bei Penicillinallergie oder entsprechendem Keimspektrum eingesetzt werden.
- Spiramycin ist Mittel der Wahl bei Toxoplasmose im 1. Trimenon. Zur Anwendung kommen Erythromycin und Clindamycin (Sobelin) bei vaginaler Chlamydieninfektion, Erythromycin jedoch nicht im 2./3. Trimenon).
- Tetracycline sind ab 16 SSW kontraindiziert, davor gelten sie als Antibiotikum der 2. Wahl.
- Sulfonamide, Trimethoprim und Co-trimoxazol sind über den gesamten SS-Verlauf Antibiotika der 2. Wahl.
- Gyrasehemmstoffe sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Nitrofurantoin darf bei Harnwegsinfektionen bei Versagen von Penicillinen oder Cephalosporinen angewendet werden.
- Metronidazol (Clont) darf bei entsprechender Indikation angewendet werden.
- Aminoglykoside sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

1.4.2.8 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind in der Therapie allergischer, entzündlicher und proliferativer Erkrankungen wirksam. Mittel der Wahl sind Prednisolon und Prednison. Ausserdem werden sie in der Substitutionstherapie bei NNR-Versagen verabreicht und zur Induktion der Lungenreife des Fetus. Ein Kind, welches zu früh geboren wird, ist gefährdet ein Atemnotsyndrom bzw. intrazerebrale Hämorrhagien zu erleiden. Die antenatale Steroidprophylaxe wird bei drohender Frühgeburt zwischen der 25. und 34. SSW mit Betamethason mit 2x12 mg i.v. oder mit Dexamethason als Mittel der 2. Wahl durchgeführt. Nach einer Arbeit (CROWTHER *et al.* 2007) zufolge verringert sich die Häufigkeit und der Schweregrad von neonatalen Atemschwierigkeiten bei wiederholter pränataler Gabe. Trotzdem hat sich die wiederholte Gabe, wenn weiterhin Frühgeburtsbestrebungen zu erkennen sind, aufgrund der langfristigen Folgen nicht durchgesetzt.

1.5 Ziel der Arbeit

Eine entscheidende Voraussetzung für ein leistungsfähiges Gesundheitssystem ist die Qualitätssicherung. Die externe Qualitätssicherung in der Geburtshilfe ist die am längsten etablierte Qualitätssicherungsmaßnahme in Deutschland. Sie erhebt bereits seit Ende der 70-iger Jahre Daten von stationären Geburten unter Einbeziehung der Aspekte von Schwangerenvorsorge sowie Morbidität der Neugeborenen und Mütter. Seit vielen Jahren werden diese Daten zur Qualitätsverbesserung in den Kliniken und zu epidemiologischen und wissenschaftlichen Fragestellungen verwendet.

In den Daten der Perinatalerhebung erfolgt bei der Frage zum Medikamentenkonsum in der Schwangerschaft bisher nur die Erfassung der Gabe von Medikamenten zur „Lungenreifeinduktion“. Die vorhandene Literatur zur Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und Geburtshilfe spiegelt bisher vor allem Beobachtungen von der isolierten Einflussnahme von einzelnen oder wenigen Medikamenten wider. In der Schwangerschaft werden Medikamente sowohl zur Prophylaxe als auch Therapie eingesetzt. Insgesamt gibt es jedoch wenig Forschungsarbeit, welche einen Gesamtüberblick über alle Medikamentengruppen liefert.

Darin lag das Primärziel der vorgelegten Arbeit, eine solche Gesamtübersicht für Deutschland vorzulegen. Sekundärziel der Arbeit war die Untersuchung, ob es somatische Folgen für das neugeborene Kind als auch Folgen für den Entbindungszeitpunkt bei Einnahme von bestimmten Medikamenten gibt. In den letzten Jahren hat sich die Überwachung und Versorgung von schwangeren Frauen stetig diversifiziert. Trotzdem ist die Rate von Frühgeborenen und hypotrophen Termingeborenen nicht rückläufig. Da diese beiden somatischen Gruppen der Neugeborenen die meisten medizinischen, gesellschaftlichen, sozialen und ökonomischen Folgen haben, wurden diese beiden Gruppen besonders betrachtet. Hierzu wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, ob es einen Unterschied in der Art und Anzahl der eingenommenen Medikamente zwischen exponierter und Kontrollgruppe gibt. Es sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente und dem gehäuften Auftreten von bestimmten somatischen Klassifikationen der Neugeborenen vorliegt.

Eine tertiäre Zielstellung bestand darin, den Einfluss verschiedener Parameter der Mutter, wie BMI und Alter, auf die somatische Klassifikation der Neugeborenen zu ermitteln. Anhand der Untersuchungen sollten Medikamente herausgefiltert werden, welche zur Entwicklung einer problematischen Entwicklung des Neugeborenen beitragen könnten und damit zu einer angepassten Schwangerschaftsbetreuung oder Entbindungsmodus führen. Der mütterliche BMI hat Einfluss auf die somatischen Parameter der Neugeborenen. Zum einen korreliert ein hoher BMI vor der Schwangerschaft mit einem höheren Geburtsgewicht des Kindes (KULKARNI *et al.* 2006, FREDERICK *et al.* 2008). Zum andern nehmen mit steigenden BMI der Mutter die Häufigkeiten

von präexistenten arteriellen Hypertonus, präexistenten Diabetes mellitus, schwangerschaftsinduzierten arteriellen Hypertonus, Präeklampsie, Gestationsdiabetes und fetalen Fehlbildungen zu (VOIGT *et al.* 2008). Bei all diesen Erkrankungen ist mit einer vermehrten Medikamenteneinnahme zu rechnen. Für die retrospektive statistische Auswertung stehen Daten einer Kohorte von Schwangeren, die an 10 Kliniken in Deutschland zwischen 2006 und 2008 entbunden wurden, zur Verfügung. Es gelang zwar nicht, alle Bundesländer komplett in die Erfassung und Auswertung miteinzubeziehen, aber die beteiligten Kliniken waren wenigstens über Gesamtdeutschland verteilt, sodass anhand der Arbeit Aussagen für Deutschland getroffen werden können.

2 Patientengut und statistische Auswertung

2.1 Patientengut

Grundlage dieser Studie ist eine longitudinale Multizenterstudie mit dem Titel „Entwicklungsstand und Wachstumsverhalten von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen“, finanziert vom Pharmakonzern „Novo Nordisk“. Von Oktober 2006 bis Juni 2008 wurde die Primärerhebung zu dieser Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 3.082 Frauen befragt. Anhand eines Erhebungsbogens wurden verschiedene Daten der Mütter und ihrer Neugeborenen erfasst, unter anderem Körperbaumaße der Eltern, chronische Erkrankungen, Angaben über das Neugeborene, erreichte Schwangerschaftswoche, Körpermaße, Geburtsmodus und Medikamentenkonsum der Mutter (Abb. 1/1 – Abb. 1/3 im Anhang).

Diese Erhebung erfolgte nach Aufklärung und Einholung des Einverständnisses der Mutter innerhalb eines Zeitfensters von 3 Tagen – unmittelbar postpartal bis zum 3. Lebenstag des Neugeborenen. Die Erhebung der einzelnen Parameter und das Ausfüllen des Erhebungsbogens erfolgte im direkten Gespräch mit der Mutter, ergänzend dazu durch die vorliegenden ärztlichen Unterlagen. Je nach Organisationsstruktur in den teilnehmenden Kliniken führten Hebammen, Schwestern, ärztliches Personal, z.T. auch studentische Hilfskräfte/Doktoranden diese Interviews durch. Die Angaben über die Neugeborenen wurden den entsprechenden geburtshilflichen Unterlagen entnommen.

Teilnehmer an dieser Erhebung waren 10 Kliniken in Deutschland – Dresden, Bielefeld, Rostock, Ulm, Krefeld, Freiburg, Jena, Uerdingen, Oldenburg und Moers. Als Studienzentrale fungierte die neonatologische Abteilung des Klinikums Südstadt, Rostock; Studienleitung Chefarzt Dr. med. D. Olbertz (Abb. 2/1 und Abb. 2/2).

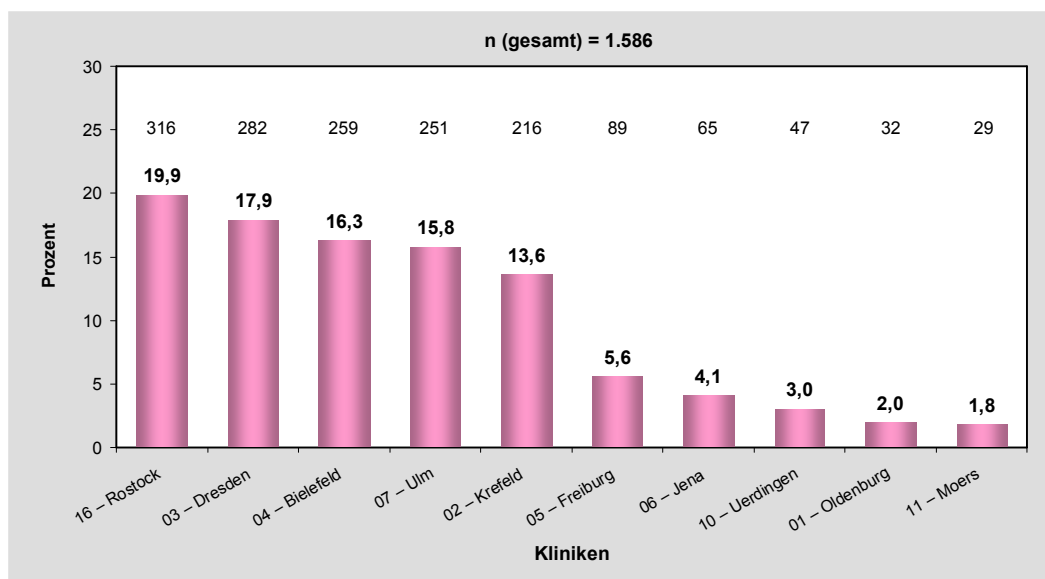


Abb. 2/1 Beteiligte Einrichtungen mit Fallzahlen in der exponierten Gruppe

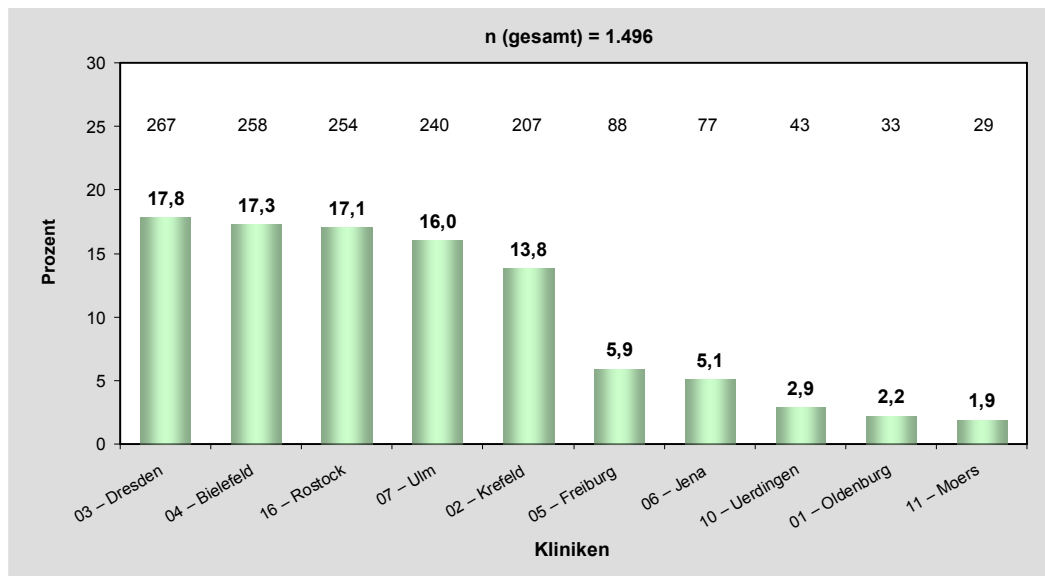


Abb. 2/2 Beteiligte Einrichtungen mit Fallzahlen in der Vergleichsgruppe

Zwei Kohorten mit jeweils etwa 1.500 Kindern wurden für die Studie aufgebaut: eine **exponierte** und eine **Kontrollgruppe**. In die exponierte Gruppe wurden alle Frühgeborenen (≤ 36 Schwangerschaftswochen) oder Kinder < 10 . Gewichtssperzentile (nach VOIGT *et al.* 2006) eingeschlossen; in der Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe Kinder ≥ 37 Schwangerschaftswochen und ≥ 10 . Gewichtssperzentile (Abb. 3/1 – 3/3).

In der exponierten Gruppe wurden 5 Untergruppen und in der Kontrollgruppe 4 Untergruppen gebildet. In der exponierten Gruppe wurden die hypotroph frühgeborenen, die hypotroph termingeborenen, die hypotroph übertragenen, die eutroph frühgeborenen und die hypertroph frühgeborenen Kinder erfasst. In der Kontrollgruppe wurden die eutroph termingeborenen, die eutroph übertragenen, die hypertroph termingeborenen und die hypertroph übertragenen Kinder erfasst.

Es wurden Daten von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen (exponierte Gruppe) und Daten einer entsprechenden Vergleichsgruppe erfasst (Abb. 2/1 – 2/2). Die 10. Geburtsgewichtssperzentile nach VOIGT *et al.* (2006) diente als Trennlinie zur Unterscheidung beider Kollektive (Abb. 3/1 – Abb. 3/3).

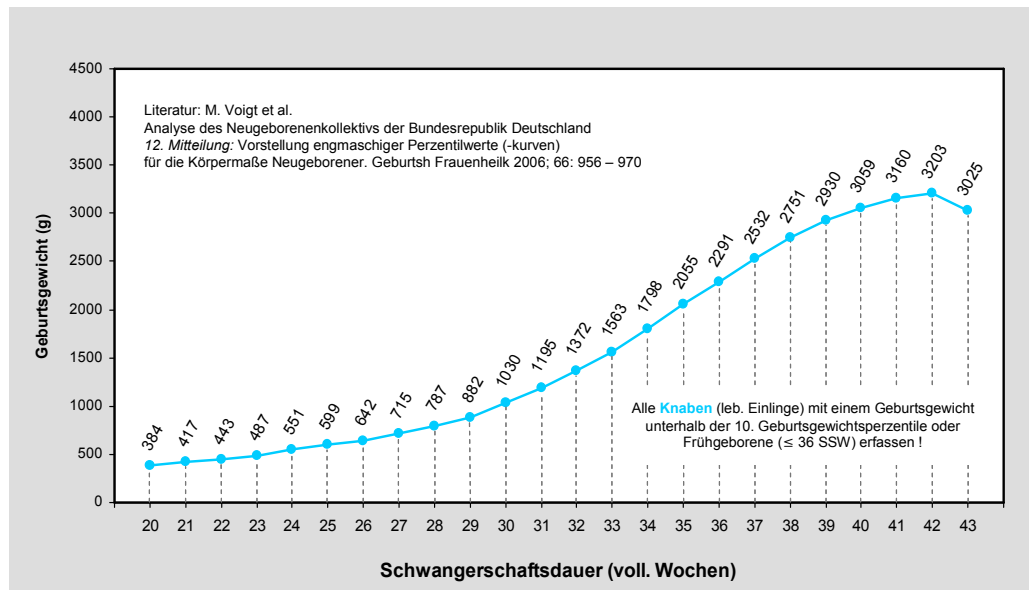


Abb. 3/1 Geburtsgewichtspersentilkurve der Knaben

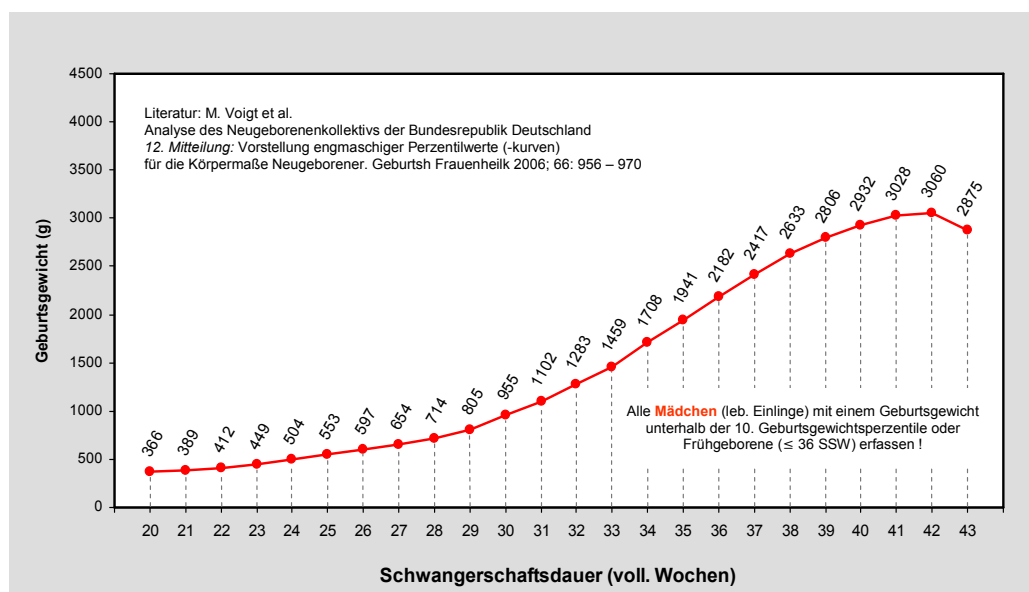


Abb. 3/2 Geburtsgewichtspersentilkurve der Mädchen

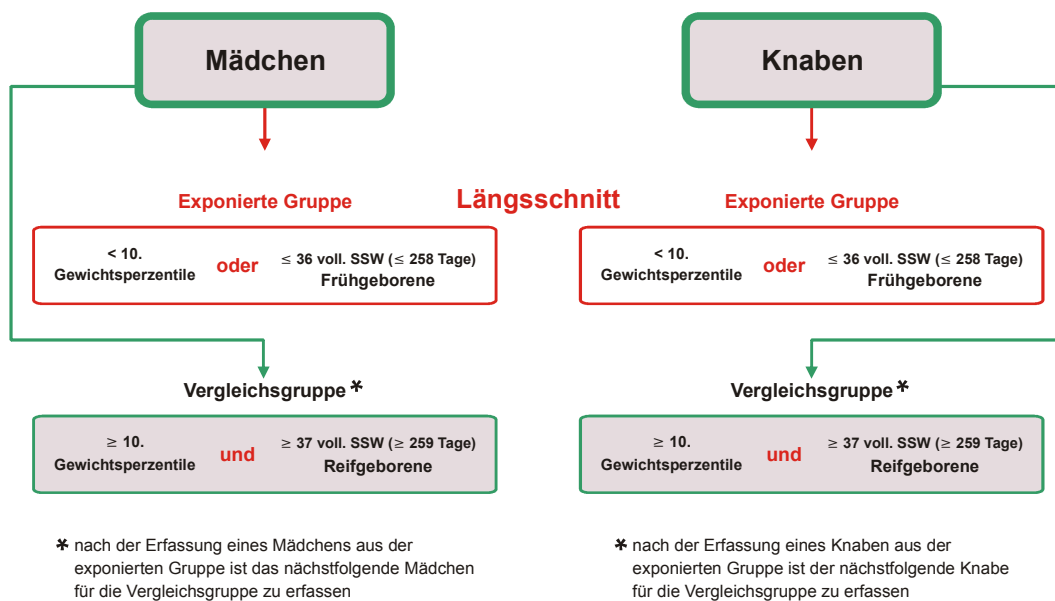


Abb. 3/3 Gruppenzusammensetzung

Bei Aufteilung der Neugeborenen nach der somatischen Klassifikation „Geburtsgewicht – Schwangerschaftsdauer“ ergeben sich die Abb. 4/1 und Abb. 4/2.

In der exponierten Gruppe sind Neugeborene < 10. Geburtsgewichtspersentile oder Frühgeborene (n = 1.586, davon 799 Knaben und 787 Mädchen). Von den 787 Mädchen und 799 Knaben der exponierten Gruppe sind 7,5% bzw. 8,1% hypotrophe Frühgeborene. 39,4% der Mädchen und 33,0% der Knaben sind hypotrophe Termingeborene, 0,3% bzw. 0,4% hypotrophe Übertragene, 48,6% bzw. 53,8% eutrophe Frühgeborene und 4,2% bzw. 4,6% hypertrophe Frühgeborene.

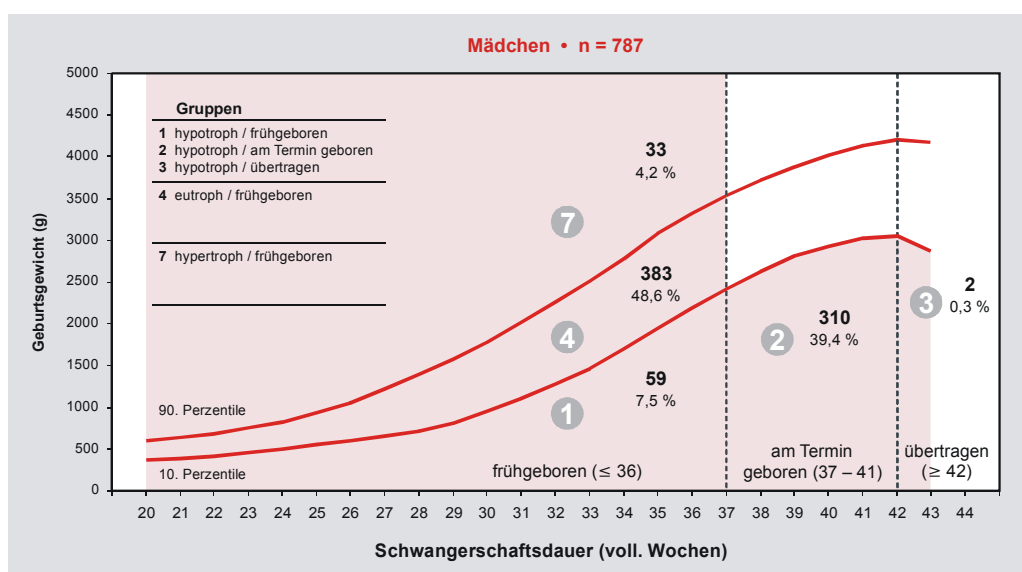


Abb. 4/1 Häufigkeitsverteilung der Mädchen bei Einordnung nach somatischer Klassifikation (exponierte Gruppe)

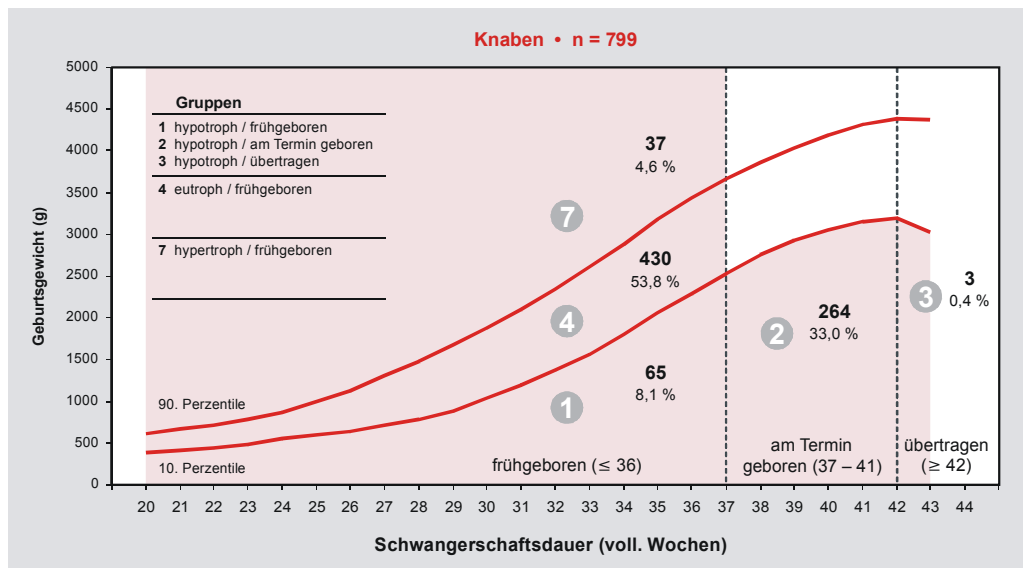


Abb. 4/2 Häufigkeitsverteilung der Knaben bei Einordnung nach somatischer Klassifikation (exponierte Gruppe)

In der Vergleichsgruppe befinden sich Neugeborene ≤ 10 . Gewichtspersentile und ≤ 37 Schwangerschaftswochen ($n = 1.496$, davon 761 Mädchen und 735 Knaben). Von den 761 Mädchen und den 735 Knaben der Kontrollgruppe sind 87,0% bzw. 88,4% eutrophe Termingeborene, 1,2% bzw. 1,1% eutrophe Übertragene und 11,8% bzw. 10,3% hypertrophe Termingeborene (Abb. 5/1 und Abb. 5/2).

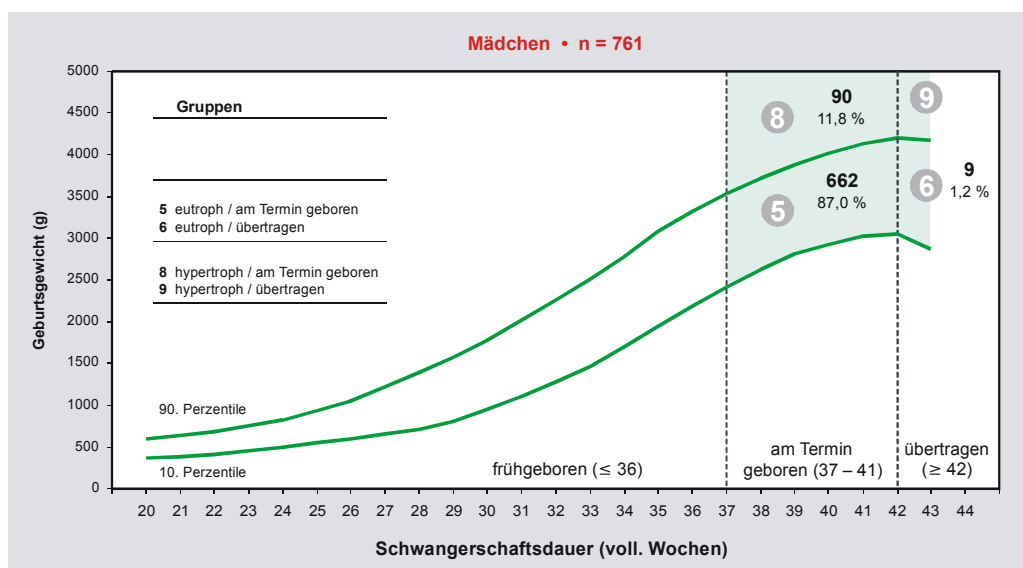


Abb. 5/1 Häufigkeitsverteilung der Mädchen bei Einordnung nach somatischer Klassifikation (Vergleichsgruppe)

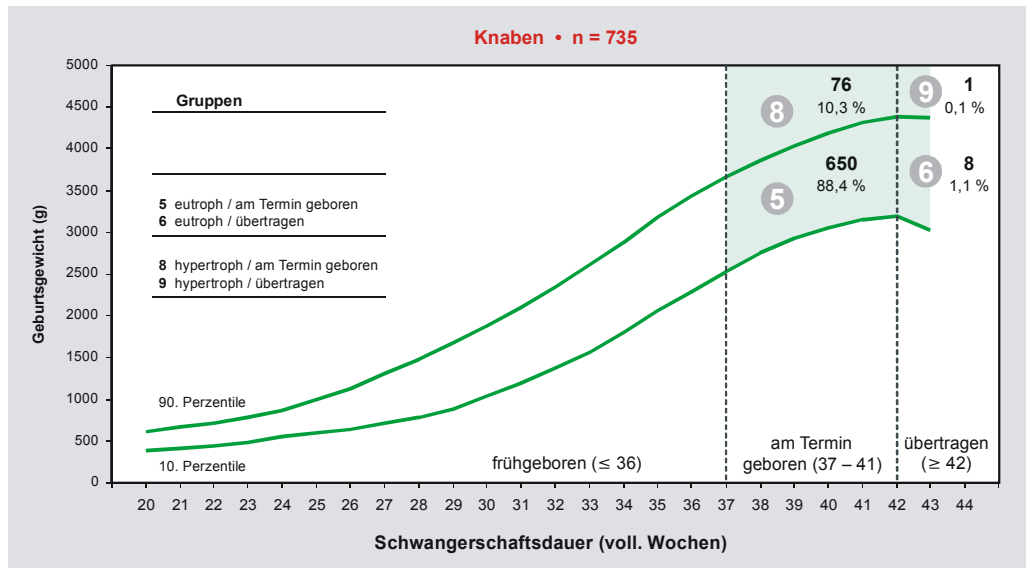


Abb. 5/2 Häufigkeitsverteilung der Knaben bei Einordnung nach somatischer Klassifikation (Vergleichsgruppe)

Im Unterpunkt „Angaben über die Mutter“ des Erhebungsbogens wurde unter anderem nach dem Medikamentenkonsum in der Schwangerschaft gefragt. Hier erhielten wir bis zu 9 Angaben; dabei wurde nicht nach zeitlichem Bezug zur Schwangerschaft, Indikationsstellung, Dauer der Einnahme, Einnahme von ärztlich verordneten Medikamenten oder Selbstmedikation unterschieden. Die angegebenen Medikamente (Angaben z.T. in Handelsname, z.T. als Wirkstoff) wurden nach 'Roter Liste 2009' in 43 Hauptgruppen eingeordnet.

2.2 Statistische Auswertung

Die Erhebungsbögen wurden von den beteiligten Einrichtungen an die Studienzentrale weitergeleitet. Dort wurden die Daten erfasst und notwendige Korrekturen vorgenommen. Die statistischen Auswertungen zur Bearbeitung des Datenmaterials erfolgten von mir im Rechenzentrum der Universität Rostock mit dem Statistikprogrammpaket „SPSS“.

Nach dem Alter der Mutter wurden folgende 3 Gruppen unterschieden: (Abb. 6 – Abb. 7).

1. Gruppe: Alter der Mutter ≤ 24 Jahre
2. Gruppe: Alter der Mutter 25 – 35 Jahre
3. Gruppe: Alter der Mutter ≥ 36 Jahre

Die prozentualen Anteile der Gruppen beider Kollektive sind auf den Abb. 6 und 7 zu sehen.

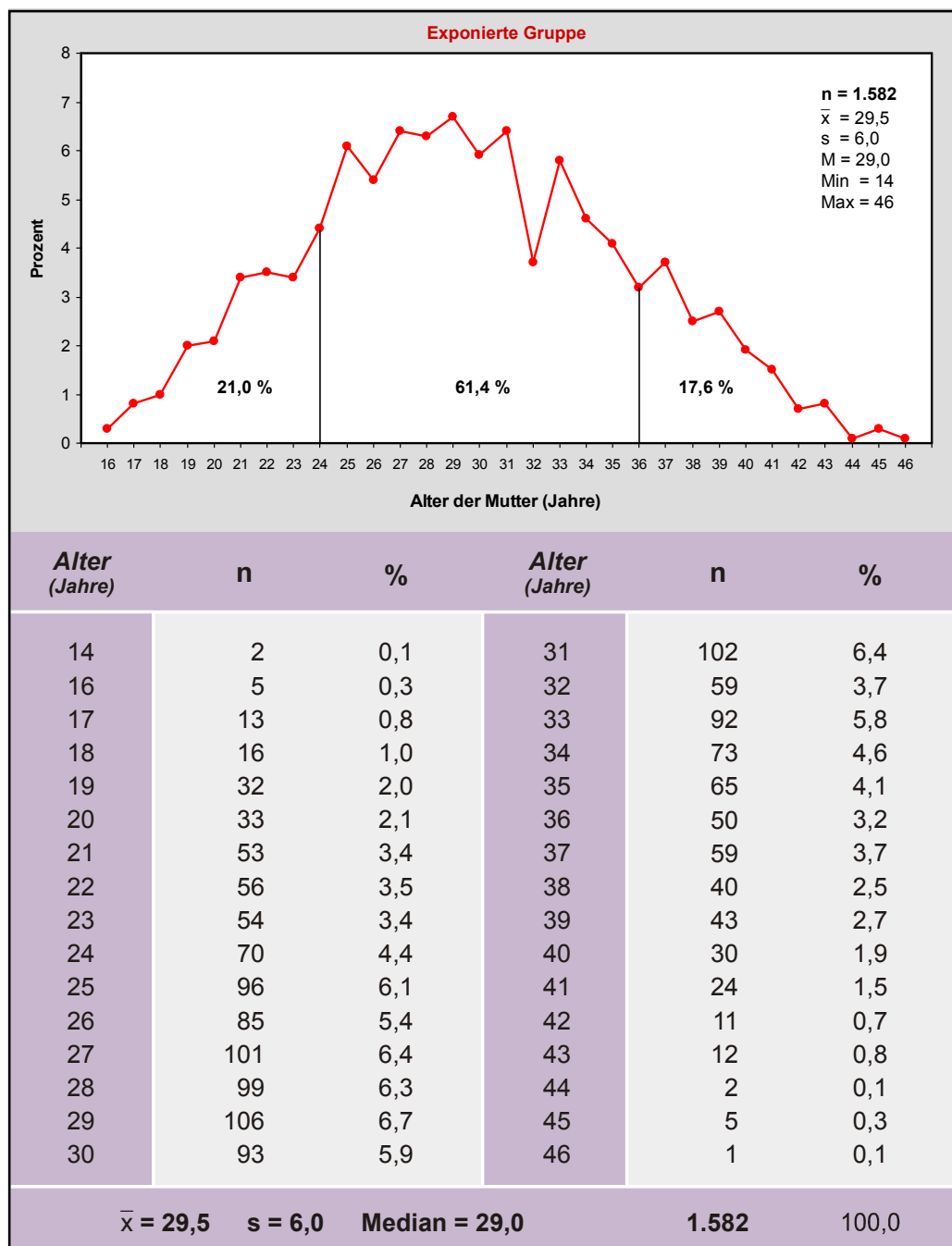


Abb. 6 Verteilung nach dem Alter der Mutter bei der Geburt (Exponierte Gruppe)

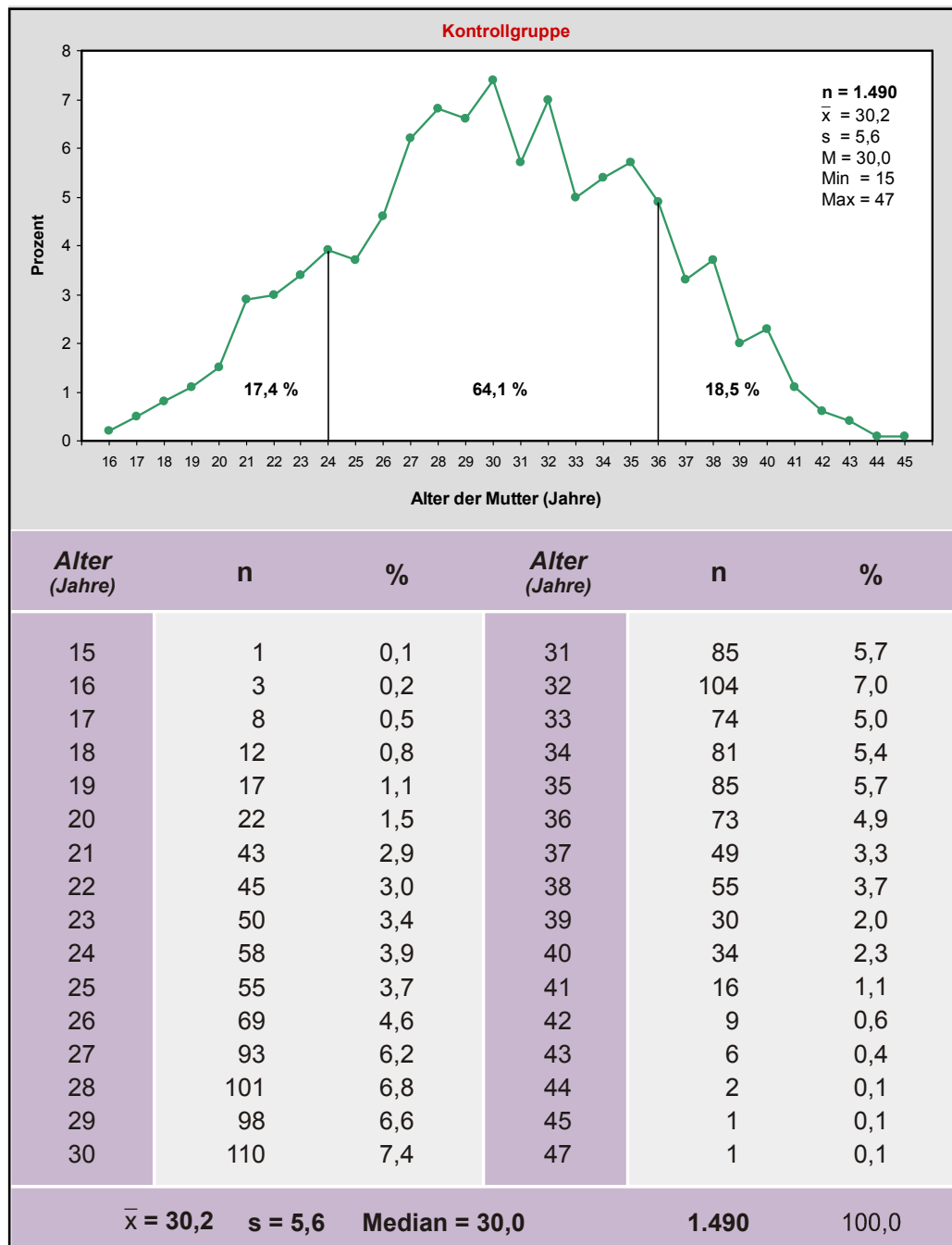


Abb. 7 Verteilung nach dem Alter der Mutter bei der Geburt (Kontrollgruppe)

Die Einteilung nach dem mütterlichen BMI erfolgte in 4 Untergruppen: $BMI \leq 18,49$, $BMI 18,50 - 24,99$, $BMI 25,00 - 29,99$ und $BMI \geq 30,00$.

In unserer Untersuchung bildeten die Frauen mit einem $BMI 18,50 - 24,99$ (normalgewichtig) in beiden Kohorten den zahlenmäßig höchsten Anteil (63,8% vs. 64,8%). Insgesamt 8,5% der Frauen der exponierten Gruppe hatten einen BMI von $\leq 18,49$ (untergewichtige Frauen), in der Kontrollgruppe waren es 5,1%. Mit einem mäßigen Übergewicht ($BMI 25,00 - 29,99$) wurden

16,7% in der exponierten Gruppe erfasst und 19,8% in der Vergleichsgruppe. Stark übergewichtig (BMI $\geq 30,00$) waren in der exponierten 11,0% und 10,3% in der Kontrollgruppe (Abb. 8 und Abb. 9).

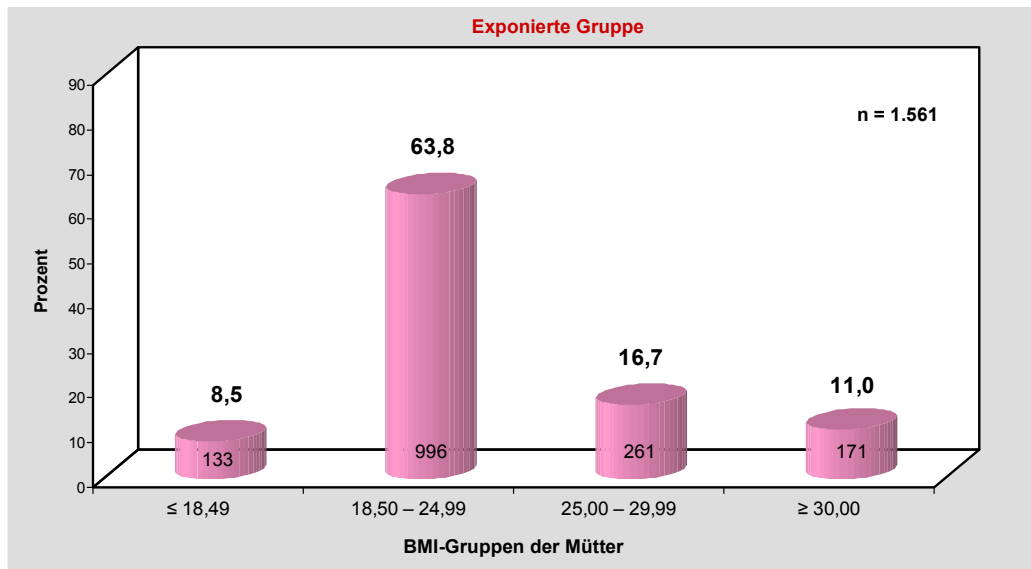


Abb. 8 Verteilung nach BMI-Gruppen der Mütter (Exponierte Gruppe)

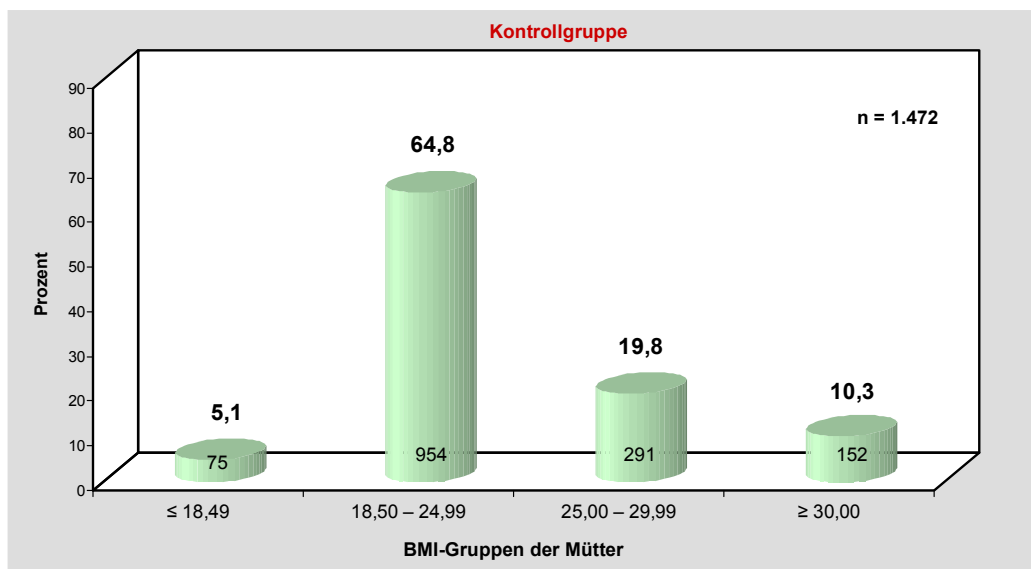


Abb. 9 Verteilung nach BMI-Gruppen der Mütter (Kontrollgruppe)

2.3 Übersicht über die verfügbaren Fallzahlen in beiden Gruppen

Eine Übersicht über die Fallzahlen in beiden Kollektiven für die Alters- und BMI-Gruppen sowie nach der somatischen Klassifikation der Neugeborenen enthalten die folgenden Übersichten:

Exponierte Gruppe

Altersgruppen der Mütter	n
≤ 24 Jahre	334
25 – 35 Jahre	971
≥ 36 Jahre	277
	1.582
fehlend	4
	1.586

Mütterliche BMI-Gruppen	n
$\leq 18,49$	133
18,50 – 24,99	996
25,00 – 29,99	261
$\geq 30,00$	171
	1.561
fehlend	25
	1.586

Somatische Klassifikation: SSW – Geburtsgewicht		n
1	hypotroph / frühgeboren	124
2	hypotroph / am Termin geboren	574
3	hypotroph / übertragen	5
4	eutroph / frühgeboren	813
7	hypertroph / frühgeboren	70
		1.586

Kontrollgruppe

Altersgruppen der Mütter	n
≤ 24 Jahre	259
25 – 35 Jahre	955
≥ 36 Jahre	276
	1.490
fehlend	6
	1.496

Mütterliche BMI-Gruppen	n
$\leq 18,49$	75
18,50 – 24,99	954
25,00 – 29,99	291
$\geq 30,00$	152
	1.472
fehlend	24
	1.496

Somatische Klassifikation: SSW – Geburtsgewicht		n
5	eutroph / am Termin geboren	1.312
6	eutroph / übertragen	17
8	hypertroph / am Termin geboren	166
9	hypertroph / übertragen	1
		1.496

3 Ergebnisse

3.1 Medikamenteneinsatz gesamt

Von den 1.586 Frauen, welche anhand der Charakteristika ihrer Kinder in die exponierte Gruppe aufgenommen wurden, gaben 1.323 an, Medikamente eingenommen zu haben; das entspricht 83,4% der Frauen dieser Gruppe. Dementsprechend gaben 263 Frauen (16,6 %) an, keine Medikamente im Verlauf ihrer Schwangerschaft genommen zu haben.

Eine große Anzahl der Frauen gab mehrere Medikamente an; bei Mehrfachnennung waren bis zu 9 verschiedene Arzneimittelangaben möglich. Bei Betrachtung der Anzahl der Medikamentennennung ergaben sich 4.257 Arzneimittelannahmen. Bezogen auf die 1.586 Frauen dieser Kohorte entspricht dies einer durchschnittlichen Arzneimittelannahme von 2,68 Medikamenten pro Frau in der Schwangerschaft (Abb. 10).

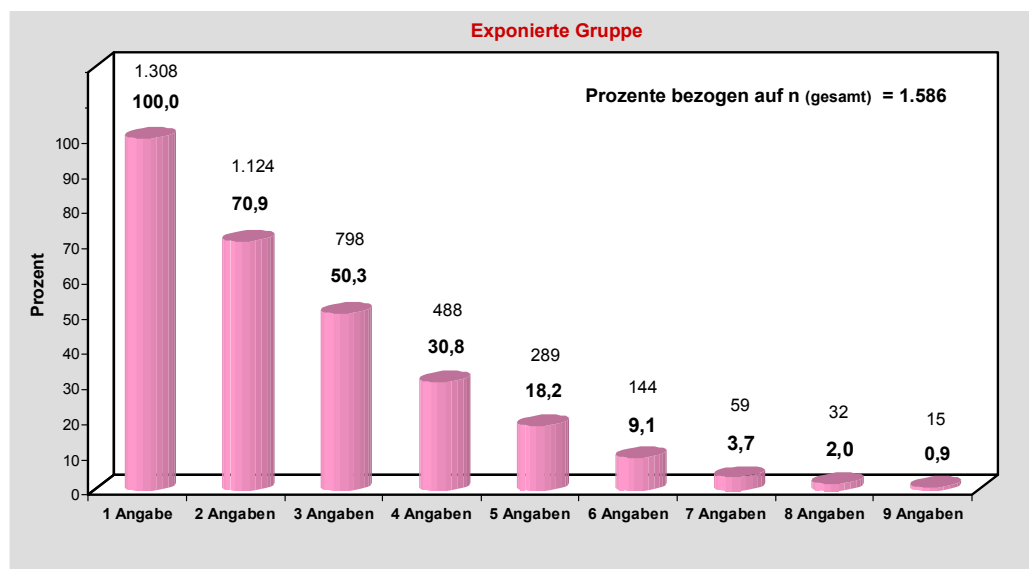


Abb. 10 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Exponierte Gruppe)

Bei den Frauen der Kontrollgruppe gaben 1.251 (83,6%) an, Medikamente eingenommen zu haben. 16,4% der Frauen dieser Gruppe nahmen keine Medikamente zu sich. Hier ergaben sich insgesamt 3.837 Angaben von Medikamenteneinnahmen. Das sind 2,56 Medikamente pro Frau in der Schwangerschaft (Abb. 11).

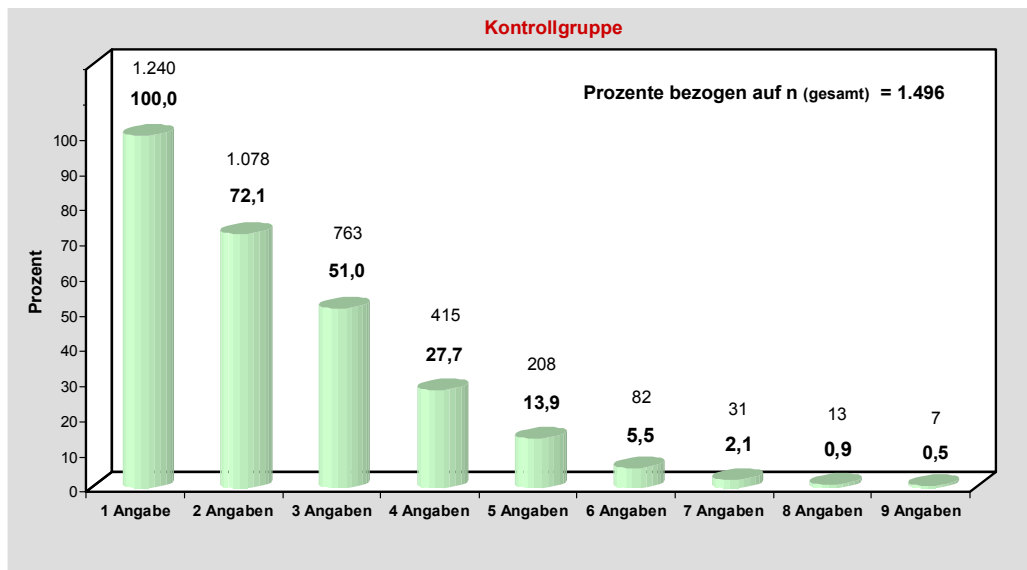


Abb. 11 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Kontrollgruppe)

Die Anzahl der Frauen mit positiver Medikamentenanamnese ist in beiden Kohorten annähernd gleich groß (83,4% vs 83,6%). Auch die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Medikamente während der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht signifikant (2,68 Medikamente/Schwangerschaft in der exponierten Gruppe und 2,56 Medikamente/Schwangerschaft in der Kontrollgruppe).

Insgesamt 43 verschiedene Medikamentengruppen wurden angegeben, davon 39 Gruppen in der exponierten Gruppe und 37 Gruppen in der Kontrollgruppe. Die 10 am häufigsten eingenommenen Medikamente der exponierten Gruppe (Tab. 1/1) in absteigender Häufigkeit waren Folsäure (57,5%), Magnesium (40,8%), Eisen (36,9%), Schilddrüsentherapeutika (35,9%), Multivitaminpräparate (20,9%), Gynäkologika (12,8%), Antibiotika (12,4%), Analgetika (10,5%), Antihypertensiva (8,6%) und Betablocker (4,4%).

Die Kontrollgruppe gab am häufigsten Folsäure (60,3%), Eisen (45,7%), Schilddrüsentherapeutika (40,2%), Magnesium (37,6%), Multivitaminpräparate (26,4%), Gynäkologika (9,1%), Antibiotika (8,8%), Analgetika (6,4%), Magen-Darm-Mittel (2,9%) und Antidiabetika (2,0%) an (Tab. 1/1).

Von den 43 Medikamentengruppen liegt bei 28 Gruppen die Einnahme in der exponierten Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (dies entspricht 65,1% der angegebenen Medikamentengruppen), bei 13 in der Kontrollgruppe. Unter diesen Medikamenten findet sich Folsäure, Eisen, Multivitaminpräparate und Schilddrüsentherapeutika, die in der Schwangerschaft eine große Rolle spielen. Bei nur 2 der angegebenen Medikamentengruppen findet sich in beiden Kohorten prozentual die gleiche Einnahmerate: je 2% bei den Antidiabetika; 0,5% Urologika-Einnahme in beiden Kohorten.

Bei unserer Analyse bezogen wir die Angaben hinsichtlich der Folsäure mit ein. In beiden Kohorten wurde die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. hinsichtlich der Folsäureeinnahme nicht umgesetzt. Nur 57,5% der exponierten Gruppe und 60,3% der Kontrollgruppe gaben an, Folsäurederivate eingenommen zu haben. Da in der Primärerhebung keine Angaben zum Zeitpunkt, Dauer und Dosierung der Folsäureeinnahme gemacht wurden, kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob diese Frauen die Empfehlungen zur Prävention der Fehlbildung von Neuralrohrdefekten umgesetzt haben. Folsäure sollten alle Frauen mit Kinderwunsch und alle werdenden Mütter täglich 0,4 mg einnehmen.

Tab 1/1 Medikamentenanamnese

Medikamente		Exponierte Gruppe		Kontrollgruppe	
		Medikamente (n)	Prozente bezogen auf alle Fälle	Medikamente (n)	Prozente bezogen auf alle Fälle
42	Eisen	586	36,9	683	45,7
43	Folsäure / -derivate	910	57,5	902	60,3
44	Erythropoetin	2	0,1	1	0,0
02	Antiallergika	14	0,9	19	1,3
03	Brocholytika / Antiasthmatica	41	2,6	25	1,7
04	Antitussiva / Expektorantia	19	1,2	9	0,6
05	Rhinologika	1	0,1	5	0,3
06	Grippemittel	1	0,1	3	0,2
07	Vitamine	332	20,9	395	26,4
08	Magnesium	647	40,8	562	37,6
09	Antidiabetika	31	2,0	30	2,0
10	Elektrolyte (außer Mg) / Mineralstoffpräparate	42	2,6	23	1,5
11	Nahrungsergänzungsmittel	8	0,5	11	0,7
12	SD-Therapeutika	570	35,9	602	40,2
13	Gynäkologika	203	12,8	136	9,1
14	Hormone	13	0,8	14	0,9
15	Antiemetika	22	1,4	15	1,0
16	Spasmolytika	18	1,1	8	0,5
17	Lipidsenker	1	0,1		
18	Magen-Darm-Mittel	50	3,2	43	2,9
19	Cortikoide (interna)	70	4,4	19	1,3
20	Antiepileptika	3	0,2	5	0,3
21	Antikoagulantia	37	2,3	14	0,9
22	Psychopharmaka	17	1,1	13	0,9
23	Entwöhnungsmittel	9	0,6	2	0,1
24	Analgetika	166	10,5	95	6,4
25	Kardiaka	3	0,2	1	0,1
26	Antihypotonika			2	0,1
27	Antihypertonika	136	8,6	18	1,2
45	Betablocker	70	4,4	10	0,7
28	Virostatika	7	0,4	1	0,1
29	Immunsuppressiva	4	0,3		
30	Zytostatika	4	0,3	1	0,1
31	Antibiotika	197	12,4	131	8,8
32	Antimykotika	6	0,4	13	0,9
33	Urologika	1	0,1	1	0,1
34	Homöopathika	12	0,8	6	0,4
35	Muskelrelaxantien				
36					
37	Tuberkulosemittel	1	0,1		
38	Parkinsonmittel	1	0,1		
39	Immunmodulatoren	2	0,1		
40	spez. Immunmodulatoren			18	1,2
41	Gallenwegstherapeutika			1	0,1
Frauen		4.257	n = 1.586	3.837	n = 1.496
Medikamente pro Frau		2,68		2,56	
Exponierte Gruppe:		Anzahl der Mütter mit Medikamenten n = 1.323 (von 1.586) = 83,4 %			
Kontrollgruppe:		Anzahl der Mütter mit Medikamenten n = 1.251 (von 1.496) = 83,6 %			

Tab 1/2 Medikamentenanamnese

Medikamente		Exponierte Gruppe		Kontrollgruppe	
		Medikamente (n)	Prozente bezogen auf alle Fälle	Medikamente (n)	Prozente bezogen auf alle Fälle
1305	Fenoterol	32	2,0	4	0,3
1904	Betamethason	42	2,8	11	0,9
1905	Dexamethason	3] 45		2] 13	

3.2 Arzneimittel Einsatz nach dem mütterlichen Alter

Ausgehend von allen eingeschlossenen Frauen (1.586 Frauen in der exponierten Gruppe; 1.496 Frauen in der Vergleichsgruppe beträgt die Medikamenteneinnahme insgesamt in der exponierten Gruppe 83,4% und in der Kontrollgruppe 83,6%. Bezieht man das mütterliche Alter in die Betrachtung mit ein (Tab. 2/1), dann gibt es in der Altersgruppe der ≥ 36 -jährigen Frauen der exponierten Gruppe mit 85,6% den höchsten Prozentsatz mit Medikamenteneinnahmen. In der gleichen Untergruppe der Kontrollkohorte lag der Anteil bei 85,5%. In der exponierten Gruppe, also die Frauen, die ein hypotrophes Neugeborenes oder Frühgeborenes zur Welt brachten, sind die 25 –35-Jährigen mit 84,0% Medikamenteneinnahme belastet. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil 85,0%. Mit 80,8% positiver Medikamentenanamnese in der exponierten Gruppe und 77,6% in der Kontrollgruppe sind die jungen Frauen ≤ 24 Jahre am wenigsten mit Medikamenten belastet.

Es lässt sich allgemein sagen, dass junge Frauen ≤ 24 Jahre während ihrer Schwangerschaft prozentual am wenigsten Arzneimittel einnahmen, dabei die jungen Frauen, die ein term-eutrophes Neugeborenes zur Welt brachten mit 77,6% den insgesamt geringsten Anteil am Medikamentenkonsum hatten und Frauen der Altersgruppe ≥ 36 Jahre der exponierten Gruppe mit 85,6% den höchsten Arzneimittelkonsum haben.

Berechnet man die Anzahl der verabreichten Medikamente auf die Anzahl der Frauen in der entsprechenden Altersgruppe so ergeben sich folgende Zahlen:

1. Altersgruppe ≤ 24 Jahre

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	815	612
Anzahl der Frauen	334	259
Medikamente pro Frau	2,44	2,36

2. Altersgruppe 25 – 35 Jahre

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	2.659	2.477
Anzahl der Frauen	971	955
Medikamente pro Frau	2,74	2,59

3. Altersgruppe ≥ 36 Jahre

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	783	741
Anzahl der Frauen	277	276
Medikamente pro Frau	2,83	2,68

In der exponierten Gruppe liegt der Medikamentenverbrauch in allen 3 Altersgruppen höher als in der entsprechenden Vergleichsgruppe. Am höchsten ist die Medikamentengabe mit 2,83 Medikamenten pro Frau in der Altersgruppe der ≥ 36 -jährigen Frauen der exponierten Gruppe.

Tab 2/1 Arzneimittelkonsum nach mütterlichem Alter

Medikamente	Expon. Gr.		Kontrollgr.		Expon. Gr.		Kontrollgr.		Expon. Gr.		Kontrollgr.	
	≤ 24 Jahre				25 – 35 Jahre				≥ 36 Jahre			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
42 Eisen	121	36,2	107	41,3	359	37,0	452	47,3	106	38,3	123	44,6
43 Folsäure / -derivate	163	48,8	133	51,4	582	59,9	592	62,0	165	59,6	175	63,4
44 Erythropoetin	0	0,0	0	0,0	2	0,2	1	0,1	0	0,0	0	0,0
02 Antiallergika	2	0,6	1	0,4	10	1,0	11	1,2	2	0,7	7	2,5
03 Brocholytika / Antiasthmatika	13	3,9	6	2,3	21	2,2	15	1,6	7	2,5	4	1,4
04 Antitussiva / Expektorantia	6	1,8	2	0,8	12	1,2	5	0,5	1	0,4	2	0,7
05 Rhinologika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2	1	0,4	3	1,1
06 Grippemittel	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	2	0,7
07 Multivitaminpräparate	75	22,5	67	25,9	210	21,6	256	26,8	47	17,0	70	25,4
08 Magnesium	140	41,9	103	39,8	392	40,4	351	36,8	115	41,5	107	38,8
09 Antidiabetika	3	0,9	3	1,2	13	1,3	20	2,1	15	5,4	7	2,5
10 Elektrolyte / Mineralstoffpräp.	5	1,5	3	1,2	28	2,9	12	1,3	9	3,2	8	2,9
11 Nahrungsergänzungsmittel	1	0,3	1	0,4	7	0,7	8	0,8	0	0,0	2	0,7
12 Schilddrüsen-Therapeutika	97	29,0	85	32,8	363	37,4	389	40,7	110	39,7	127	46,0
13 Gynäkologika	43	12,9	22	8,5	133	13,7	87	9,1	27	9,7	27	9,8
14 Hormone	1	0,3	2	0,8	8	0,8	9	0,9	4	1,4	3	1,1
15 Antiemetika	6	1,8	3	1,2	13	1,3	12	1,3	3	1,1	0	0,0
16 Spasmolytika	6	1,8	3	1,2	11	1,1	5	0,5	1	0,4	0	0,0
17 Lipidsenker	0	0,0			1	0,1			0	0,0		
18 Magen-Darm-Mittel	6	1,8	4	1,5	35	3,6	30	3,1	9	3,2	9	3,3
19 Cortikoide (interna)	6	1,8	4	1,5	48	4,9	12	1,3	16	5,8	3	1,1
20 Antiepileptika	0	0,0	0	0,0	3	0,3	4	0,4	0	0,0	1	0,4
21 Antikoagulantia	11	3,3	2	0,8	17	1,8	10	1,0	9	3,2	2	0,7
22 Psychopharmaka	3	0,9	2	0,8	10	1,0	8	0,8	4	1,4	3	1,1
23 Entwöhnungsmittel	1	0,3	0	0,0	8	0,8	1	0,1	0	0,0	1	0,4
24 Analgetika	27	8,1	22	8,5	113	11,6	58	6,1	26	9,4	15	5,4
25 Kardiaka	0	0,0	0	0,0	2	0,2	1	0,1	1	0,4	0	0,0
26 Antihypotonika			0	0,0			2	0,2			0	0,0
27 Antihypertonika	18	5,4	3	1,2	78	8,0	10	1,0	40	14,4	5	1,8
45 Betablocker	9	2,7	1	0,4	40	4,1	6	0,6	21	7,6	3	1,1
28 Virostatika	0	0,0	0	0,0	6	0,6	1	0,1	1	0,4	0	0,0
29 Immunsuppressiva	1	0,3			3	0,3			0	0,0		
30 Zytostatika	0	0,0	0	0,0	3	0,3	0	0,0	1	0,4	1	0,4
31 Antibiotika	48	14,4	27	10,4	114	11,7	80	8,4	35	12,6	24	8,7
32 Antimykotika	2	0,6	2	0,8	3	0,3	9	0,9	1	0,4	2	0,7
33 Urologika	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0
34 Homöopathika	1	0,3	0	0,0	5	0,5	4	0,4	6	2,2	2	0,7
35 Muskelrelaxantien												
37 Tuberkulosemittel	0	0,0			1	0,1			0	0,0		
38 Parkinsonmittel	0	0,0			1	0,1			0	0,0		
39 Immunmodulatoren	0	0,0			2	0,2			0	0,0		
40 Spezifische Immunmodulatoren			3	1,2			12	1,3			3	1,1
41 Gallenwegstherapeutika			1	0,4			0	0,0			0	0,0
Frauen in den Altersgruppen	334		259		971		955		277		276	
Medikamente pro Frau in der Altersgruppe	2,44		2,36		2,74		2,59		2,83		2,68	
Frauen mit Medikamenten	270	80,8	201	77,6	816	84,0	812	85,0	237	85,6	236	85,5

Tab 2/2 Arzneimittelkonsum nach dem mütterlichen Alter

Medikamente		Expon. Gr.	Kontrollgr.	Expon. Gr.	Kontrollgr.	Expon. Gr.	Kontrollgr.
		24 Jahre		25 – 35 Jahre		36 Jahre	
		n	n	n	n	n	n
1305	Fenoterol	5	1	23	2	4	1
1904	Betamethason	4] 4	4] 4	26] 29	5] 7	12] 12	2] 2
1905	Dexamethason	–]	–]	3]	2]	–]	–]

Hinsichtlich des mütterlichen Alters ist die höchste Einnahme innerhalb der exponierten Gruppe zwischen 25 – 35 Jahren.

3.3 Arzneimitteleneinsatz nach dem mütterlichen Body-Mass-Index

Analog der Analyse des Medikamentenkonsums in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter lässt sich auch der mütterliche BMI betrachten (Tab. 3/1). Es ergibt sich die höchste Medikamentenbelastung in der Schwangerschaft bei den normalgewichtigen Frauen – hier nahmen 84,1% der Mütter von früh- und hypotrophen Neugeborenen und 85,1% der Mütter von termingebo- renen eutrophen Kindern Medikamente ein. Den insgesamt niedrigsten Anteil an Arzneimittel- konsum gaben adipöse Frauen der Kontrollgruppe mit 78,9% an. In der entsprechenden expo- nierten Gruppe lag der Wert bei 83,6%.

Berechnet man die Anzahl der genommenen Medikamente auf die Anzahl der Frauen in der entsprechenden BMI-Gruppe, so ergeben sich folgende Zahlen:

1. BMI-Gruppe $\leq 18,49$

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	426	183
Anzahl der Frauen	133	75
Medikamente pro Frau	3,20	2,44

2. BMI-Gruppe 18,50 – 24,99

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	2.669	2.487
Anzahl der Frauen	996	954
Medikamente pro Frau	2,68	2,61

3. BMI-Gruppe 25,00 – 29,99

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	685	747
Anzahl der Frauen	2,61	291
Medikamente pro Frau	2,62	2,57

4. BMI-Gruppe $\geq 30,00$

	Exponierte Gruppe	Vergleichsgruppe
Anzahl der Medikamente	530	379
Anzahl der Frauen	171	152
Medikamente pro Frau	3,10	2,49

In der exponierten Gruppe liegt der Medikamentenkonsum in allen 4 BMI-Gruppen höher als in der entsprechenden Kontrollgruppe. Am höchsten ist der Medikamentenverbrauch bei untergewichtigen (3,20 pro Frau) und adipösen Frauen (3,1 pro Frau) der exponierten Gruppe.

Tab 3/1 Arzneimittelkonsum nach dem BMI

Medikamente		Expon. Gruppe		Kontrollgruppe		Expon. Gruppe		Kontrollgruppe		Expon. Gruppe		Kontrollgruppe		Expon. Gruppe		Kontrollgruppe	
		BMI ≤ 18,49				BMI 18,50 – 24,99				BMI 25,00 – 29,99				BMI ≥ 30,00			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
42 Eisen	52	39,1	35	46,7	392	39,4	452	47,4	80	30,7	134	46,0	57	33,3	55	36,2	
43 Folsäure / -derivate	65	48,9	42	56,0	593	59,5	593	62,2	158	60,5	173	59,5	81	47,4	83	54,6	
44 Erythropoetin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,4	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
02 Antiallergika	1	0,8	1	1,3	11	1,1	15	1,6	1	0,4	1	0,3	1	0,6	2	1,3	
03 Brocholytika / Antiasthmatica	4	3,0	3	4,0	26	2,6	8	0,8	7	2,7	8	2,7	4	2,3	6	3,9	
04 Antitussiva / Expektorantia	3	2,3	0	0,0	13	1,3	7	0,7	2	0,8	1	0,3	1	0,6	1	0,7	
05 Rhinologika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,4	0	0,0	1	0,3	1	0,6	0	0,0	
06 Grippemittel	0	0,0	1	1,3	1	0,1	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
07 Multivitaminpräparate	28	21,1	22	29,3	209	21,0	254	26,6	51	19,5	75	25,8	39	22,8	39	25,7	
08 Magnesium	58	43,6	30	40,0	424	42,6	367	38,5	100	38,3	101	34,7	64	37,4	57	37,5	
09 Antidiabetika	0	0,0	0	0,0	10	1,0	14	1,5	7	2,7	8	2,7	14	8,2	8	5,3	
10 Elektrolyte / Mineralstoffpräp.	2	1,5	0	0,0	28	2,8	19	2,0	7	2,7	2	0,7	5	2,9	2	1,3	
11 Nahrungsergänzungsmittel	2	1,5	0	0,0	5	0,5	6	0,6	1	0,4	5	1,7	0	0,0	0	0,0	
12 Schilddrüsen-Therapeutika	38	28,6	22	29,3	354	35,5	403	42,2	102	39,1	119	40,9	64	37,4	49	32,2	
13 Gynäkologika	17	12,8	13	17,3	132	13,3	91	9,5	24	9,2	22	7,6	27	15,8	10	6,6	
14 Hormone	1	0,8	0	0,0	8	0,8	11	1,2	2	0,8	2	0,7	2	1,2	1	0,7	
15 Antiemetika	3	2,3	1	1,3	15	1,5	11	1,2	2	0,8	1	0,3	2	1,2	2	1,3	
16 Spasmolytika	0	0,0	1	1,3	10	1,0	3	0,3	5	1,9	1	0,3	2	1,2	3	2,0	
17 Lipidsenker	0	0,0			0	0,0			1	0,4			0	0,0			
18 Magen-Darm-Mittel	5	3,8	2	2,7	26	2,6	25	2,6	6	2,3	8	2,7	12	7,0	8	5,3	
19 Cortikoide (interna)	5	3,8	1	1,3	40	4,0	12	1,3	11	4,2	3	1,0	13	7,6	3	2,0	
20 Antiepileptika	0	0,0	0	0,0	2	0,2	1	0,1	1	0,4	4	1,4	0	0,0	0	0,0	
21 Antikoagulantia	1	0,8	0	0,0	25	2,5	9	0,9	6	2,3	3	1,0	4	2,3	2	1,3	
22 Psychopharmaka	2	1,5	0	0,0	10	1,0	5	0,5	3	1,1	5	1,7	2	1,2	2	1,3	
23 Entwöhnungsmittel	2	1,5	0	0,0	6	0,6	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
24 Analgetika	11	8,3	3	4,0	86	8,6	55	5,8	32	12,3	25	8,6	35	20,5	12	7,9	
25 Kardiaka	0	0,0	0	0,0	3	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7	
26 Antihypotonika			0	0,0			1	0,1			1	0,3			0	0,0	
27 Antihypertonika	7	5,3	0	0,0	59	5,9	5	0,5	30	11,5	3	1,0	40	23,4	10	6,6	
45 Betablocker	3	2,3	0	0,0	34	3,4	5	0,5	13	5,0	2	0,7	20	11,7	2	1,3	
28 Virostatika	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	6	3,5	0	0,0	
29 Immunsuppressiva	1	0,8			2	0,2			1	0,4			0	0,0			
30 Zytostatika	0	0,0	0	0,0	3	0,3	0	0,0	1	0,4	1	0,3	0	0,0	0	0,0	
31 Antibiotika	113	85,0	6	8,0	125	12,6	80	8,4	27	10,3	28	9,6	30	17,5	17	11,2	
32 Antimykotika	1	0,8	0	0,0	4	0,4	7	0,7	1	0,4	5	1,7	0	0,0	1	0,7	
33 Urologika	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
34 Homöopathika	1	0,8	0	0,0	10	1,0	3	0,3	1	0,4	3	1,0	0	0,0	0	0,0	
35 Muskelrelaxantien																	
37 Tuberkulosemittel	0	0,0			0	0,0			0	0,0			1	0,6			
38 Parkinsonmittel	0	0,0			1	0,1			0	0,0			0	0,0			
39 Immunmodulatoren	0	0,0			0	0,0			1	0,4			1	0,6			
40 Spezifische Immunmodulatoren			0	0,0			13	1,4			2	0,7			3	2,0	
41 Gallenwegstherapeutika			0	0,0			1	0,1			0	0,0			0	0,0	
Frauen in den einzelnen BMI-Gruppen		133		75		996		954		261		291		171		152	
Medikamente pro Frau in den einzelnen BMI-Gruppen		3,20		2,44		2,68		2,61		2,62		2,57		3,10		2,49	
Frauen mit Medikamenten		110	82,7	60	80,0	838	84,1	812	85,1	216	82,8	242	83,2	143	83,6	120	78,9

Betrachtet man den BMI der Mutter, so ist die höchste Einnahme bei einem normalen BMI von 18,50 – 24,99 (Tab. 2/2 und Tab. 3/2).

Nach mütterlichem Alter und BMI der Mutter ist das Einnahmeverhalten analog dem von Fenoterol mit einem Gipfel in der Altersgruppe 25 – 35 Jahre (29 Fälle) und bei einem BMI von 18,50 – 24,99 (26 Fälle) [Tab. 2/2 und Tab. 3/2].

Tab 3/2 Arzneimittelkonsum nach dem BMI

Medikamente		Expon. Gruppe	Kontrollgruppe	Expon. Gruppe	Kontrollgruppe
		BMI ≤ 18,49		BMI 18,50 – 24,99	
		n	n	n	n
1305	Fenoterol	2	–	25	3
1904	Betamethason	4	–	24	6
1905	Dexamethason	–	–	2	–
		4		26	6
		Expon. Gruppe	Kontrollgruppe	Expon. Gruppe	Kontrollgruppe
		BMI 25,00 – 29,99		BMI ≥ 30	
		n	n	n	n
1305	Fenoterol	2	1	3	–
1904	Betamethason	6	2	8	3
1905	Dexamethason	–	–	1	–
		6	2	9	3

3.4 Arzneimitteleneinsatz nach der somatischen Klassifikation der Neu-/Frühgeborenen

Aufgrund der erhobenen Daten konnten wir die Belastung der geborenen Kinder mit den entsprechenden Medikamentengruppen analysieren. In der exponierten Kohorte standen 5 Untergruppen (s. Abb. 4/1, 4/2) und 4 Untergruppen in der Kontrollkohorte (s. Abb. 5/1 und 5/2) zur Verfügung. Dabei verzichteten wir auf die geschlechtsspezifische Differenzierung. Aufgrund der kleinen Fallzahlen bleiben die hypotrophen übertragenen Kinder der exponierten Gruppe (n = 5) und die hypertroph übertragenen Kinder der Kontrollgruppe (n= 1) unberücksichtigt.

Tab. 4/1 und Tab. 5/1 geben den Arzneimittelkonsum nach der somatischen Klassifikation der Neugeborenen für die exponierte und Kontrollgruppe wieder.

Tab 4/1 Arzneimittelkonsum nach somatischer Klassifikation (Exponierte Gruppe)

Medikamente (Exponierte Gruppe)	1 hypotroph frühgeboren		2 hypotroph am Termin geb.		3 hypotroph übertragen		4 eutroph frühgeboren		7 hypertroph frühgeboren	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
42 Eisen	45	36,3	204	35,5	0	0,0	314	38,6	23	32,8
43 Folsäure / -derivate	74	59,7	316	55,1	2	40,0	487	60,0	31	44,3
44 Erythropoetin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2	0	0,0
02 Antiallergika	2	1,6	4	0,7	0	0,0	6	0,7	2	2,9
03 Brocholytika / Antiasthmatica	2	1,6	8	1,4	0	0,0	29	3,6	2	2,9
04 Antitussiva / Expektorantia	1	0,8	8	1,4	0	0,0	10	1,2	0	0,0
05 Rhinologika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
06 Grippemittel	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
07 Vitamine	33	26,6	114	19,9	1	20,0	168	20,7	16	22,9
08 Magnesium	59	47,6	199	34,7	1	20,0	358	44,0	30	42,9
09 Antidiabetika	2	1,6	8	1,4	0	0,0	12	1,5	9	12,9
10 Elektrolyte / Mineralstoffpräp.	5	4,0	16	2,8	0	0,0	21	2,6	0	0,0
11 Nahrungsergänzungsmittel	0	0,0	3	0,5	0	0,0	4	0,5	1	1,4
12 SD-Therapeutika	57	46,0	183	31,9	2	40,0	300	36,9	28	40,0
13 Gynäkologika	12	9,7	67	11,7	0	0,0	114	14,0	10	14,3
14 Hormone	1	0,8	2	0,3	0	0,0	10	1,2	0	0,0
15 Antiemetika	2	1,6	9	1,6	0	0,0	9	1,1	2	2,9
16 Spasmolytika	1	0,8	7	1,2	0	0,0	9	1,1	1	1,4
17 Lipidsenker	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
18 Magen-Darm-Mittel	5	4,0	21	3,7	0	0,0	23	2,8	1	1,4
19 Cortikoide (interna)	14	11,3	7	1,2	0	0,0	47	5,8	2	2,9
20 Antiepileptika	0	0,0	1	0,2	0	0,0	2	0,2	0	0,0
21 Antikoagulantia	8	6,5	8	1,4	0	0,0	20	2,5	1	1,4
22 Psychopharmaka	3	2,4	3	0,5	0	0,0	9	1,1	2	2,9
23 Entwöhnungsmittel	1	0,8	4	0,7	0	0,0	4	0,5	0	0,0
24 Analgetika	14	11,3	45	7,8	0	0,0	101	12,4	6	8,6
25 Kardiaka	0	0,0	1	0,2	0	0,0	2	0,2	0	0,0
26 Antihypotonika										
27 Antihypertonika	38	30,6	26	4,5	0	0,0	69	8,5	3	4,3
45 Betablocker	12	9,7	17	3,0	0	0,0	36	4,4	5	7,1
28 Virostatika	0	0,0	2	0,3	0	0,0	5	0,6	0	0,0
29 Immunsuppressiva	0	0,0	2	0,3	0	0,0	2	0,2	0	0,0
30 Zytostatika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,5	0	0,0
31 Antibiotika	16	12,9	44	7,7	1	20,0	125	15,4	11	15,7
32 Antimykotika	0	0,0	3	0,5	0	0,0	2	0,2	1	1,4
33 Urologika	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
34 Homöopathika	0	0,0	4	0,7	0	0,0	7	0,9	1	1,4
35 Muskelrelaxantien										
36										
37 Tuberkulosemittel	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
38 Parkinsonmittel	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
39 Immunmodulatoren	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Kinder in den einzelnen Gruppen	124		574		5		813		70	
Medikamente pro Kind in den einzelnen Gruppen	3,28		2,33				2,85		2,69	
Kinder mit positiver Medikamentenanamnese	116	93,5	463	80,7	3	60	684	84,1	57	81,4

Tab 4/2 Arzneimittelkonsum nach somatischer Klassifikation (Exponierte Gruppe)

Medikamente <i>(Exponierte Gruppe)</i>		1 hypotroph frühgeboren	2 hypotroph am Termin geb.	3 hypotroph übertragen	4 eutroph frühgeboren	7 hypertroph frühgeboren
		n	n	n	n	n
1305	Fenoterol	1	3	–	26	2
1904	Betamethason	7]	4]	–	29]	2]
1905	Dexamethason	1] 8	–] 4	–	2] 31	–] 2

Tab 5/1 Arzneimittelkonsum nach somatischer Klassifikation (Kontrollgruppe)

Medikamente (Kontrollgruppe)	5 eutroph am Termin geb.		6 eutroph übertragen		8 hypertroph am Termin geb.		9 hypertroph übertragen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
42 Eisen	594	45,3	8	47,1	81	48,8	0	0,0
43 Folsäure / -derivate	799	60,9	9	52,9	93	56,0	1	100,0
44 Erythropoetin	1	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
02 Antiallergika	16	1,2	0	0,0	3	1,8	0	0,0
03 Brocholytika / Antiasthmatica	24	1,8	0	0,0	1	0,6	0	0,0
04 Antitussiva / Expektorantia	9	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
05 Rhinologika	4	0,3	0	0,0	1	0,6	0	0,0
06 Grippemittel	3	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
07 Vitamine	347	26,4	3	17,6	44	26,5	1	100,0
08 Magnesium	488	37,2	6	35,3	68	41,0	0	0,0
09 Antidiabetika	25	1,9	0	0,0	5	3,0	0	0,0
10 Elektrolyte / Mineralstoffpräparate	20	1,5	1	5,9	2	1,2	0	0,0
11 Nahrungsergänzungsmittel	8	0,6	1	5,9	2	1,2	0	0,0
12 SD-Therapeutika	531	40,5	7	41,2	63	38,0	1	100,0
13 Gynäkologika	120	9,1	0	0,0	16	9,6	0	0,0
14 Hormone	14	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15 Antiemetika	13	1,0	0	0,0	2	1,2	0	0,0
16 Spasmolytika	7	0,5	0	0,0	1	0,6	0	0,0
17 Lipidsenker								
18 Magen-Darm-Mittel	37	2,8	1	5,9	5	3,0	0	0,0
19 Cortikoide (interna)	18	1,4	0	0,0	1	0,6	0	0,0
20 Antiepileptika	3	0,2	0	0,0	2	1,2	0	0,0
21 Antikoagulantia	11	0,8	0	0,0	3	1,8	0	0,0
22 Psychopharmaka	11	0,8	1	5,9	1	0,6	0	0,0
23 Entwöhnungsmittel	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
24 Analgetika	82	6,3	0	0,0	13	7,8	0	0,0
25 Kardiaka	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
26 Antihypotonika	1	0,1	1	5,9	0	0,0	0	0,0
27 Antihypertonika	17	1,3	0	0,0	1	0,6	0	0,0
45 Betablocker	7	0,5	0	0,0	3	1,8	0	0,0
28 Virostatika	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0
29 Immunsuppressiva		0,0		0,0		0,0		0,0
30 Zytostatika	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0
31 Antibiotika	117	8,9	1	5,9	13	7,8	0	0,0
32 Antimykotika	11	0,8	0	0,0	2	1,2	0	0,0
33 Urologika	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
34 Homöopathika	4	0,3	1	5,9	1	0,6	0	0,0
35 Muskelrelaxantien								
36								
37 Tuberkulosemittel								
38 Parkinsonmittel								
39 Immunmodulatoren								
40 spez. Immunmodulatoren	16	1,2	0	0,0	2	1,2	0	0,0
41 Gallenwegstherapeutika	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kinder in den einzelnen Gruppen	1.312		17		166		1	
Medikamente pro Kind in den einzelnen Gruppen	2,56		2,35		2,60			
Kinder mit positiver Medikamentenanamnese	1.104	84,1	13	76,5	133	80,1	1	100,0

Tab 5/2 Arzneimittelkonsum nach somatischer Klassifikation (Kontrollgruppe)

Medikamente (Kontrollgruppe)		5 eutroph am Termin geb.	6 eutroph übertragen	8 hypertroph am Termin geb.	9 hypertroph übertragen
		n	n	n	n
1305	Fenoterol	3	–	1	–
1904	Betamethason	11	–	–	–
1905	Dexamethason	2	–	–	–
		13			

Berechnet man die Anzahl der genommenen Medikamente auf die Anzahl der Neugeborenen in den einzelnen Gruppen, so ergeben sich folgende Angaben für die exponierte und Kontrollgruppe.

Exponierte Gruppe

1. Gruppe: hypotroph frühgeboren

Anzahl der Medikamente	407
Anzahl der Frauen	124
Medikamente pro Frau	3,28

2. Gruppe: hypotroph am Termin geboren

Anzahl der Medikamente	1.338
Anzahl der Frauen	574
Medikamente pro Frau	2,33

4. Gruppe: eutroph frühgeboren

Anzahl der Medikamente	2.317
Anzahl der Frauen	813
Medikamente pro Frau	2,85

7. Gruppe: hypertroph frühgeboren

Anzahl der Medikamente	188
Anzahl der Frauen	70
Medikamente pro Frau	2,69

Kontrollgruppe

5. Gruppe: eutroph am Termin geboren

Anzahl der Medikamente	3.363
Anzahl der Frauen	1.312
Medikamente pro Frau	2,56

6. Gruppe: eutroph übertragen

Anzahl der Medikamente	40
Anzahl der Frauen	17
Medikamente pro Frau	2,35

8. Gruppe: hypertroph am Termin geboren

Anzahl der Medikamente	431
Anzahl der Frauen	166
Medikamente pro Frau	2,60

Die einzelnen Untergruppen unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Medikamentenbelastung je Kind. In der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen lag die Medikamentenbelastung mit 3,28 Medikamenten/Kind in der Schwangerschaft deutlich über der Belastung aller anderen Untergruppen (Abb. 12). Die zweitstärkste Medikamentenbelastung während ihrer intrauterinen Entwicklung erfahren die eutrophen Frühgeborenen mit 2,85 Medikamenten/ Kind, gefolgt von den hypertrophen Frühgeborenen mit im Durchschnitt 2,69 Medikamenten/Kind. Die eutrophen am Termin geborenen Kinder und die hypertroph am Termin geborenen Kinder sind mit im Durchschnitt 2,56 bzw. 2,60 Medikamenten/Kind ebenfalls noch stark belastet. Der geringsten Medikamentenbelastung sind die hypotrophen termingeborenen Kinder mit 2,33 Medikamenten/Kind ausgesetzt.

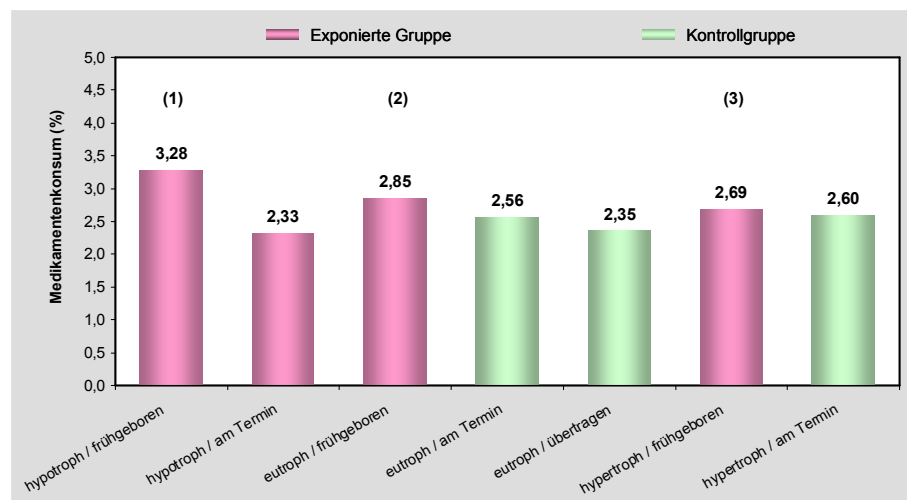


Abb. 12 Durchschnittlicher Medikamentenkonsument pro Kind

3.5 Betrachtung ausgesuchter Medikamentengruppen

3.5.1 Folsäure

Die angestrebte Folsäureeinnahme von 100% aller Schwangeren wird nicht erreicht. In der Kontrollgruppe liegt die Einnahmerate insgesamt höher (57,5% in der exponierten, 60,3% in der Kontrollgruppe). In Abhängigkeit vom Alter findet sich die höchste Einnahmerate mit 63,4% in der Gruppe der ≥ 36 -Jährigen der Kontrollgruppe, also der Frauen, die ein eutrophes Neugeborenes zur Welt brachten. In dieser Kohorte steigt die Einnahme mit steigendem mütterlichen Alter. Nicht einmal die Hälfte aller jungen Frauen (≤ 24 Jahre) aus der exponierten Gruppe gaben an, Folsäure in der Schwangerschaft eingenommen zu haben, hier liegt die Einnahmerate bei 48,8%, in den anderen beiden Altersgruppe dieser Kohorte liegt die Einnahme von Folsäure mit 59,9% bzw. 59,6% annähernd gleich (Tab. 2/1).

In Abhängigkeit vom BMI stellt sich ebenfalls eine Ungleichverteilung dar. Mit 62,2% liegt die höchste Einnahme bei den normalgewichtigen Frauen der Kontrollgruppe, in der exponierten Gruppe bei den leicht Übergewichtigen mit 60,5%. Die niedrigste Einnahme liegt in beiden Gruppen bei einem BMI $\geq 30,00$ (47,4% – 54,6%). Verknüpft man beide Aussagen, dann nehmen die jungen, übergewichtigen Mütter ≤ 18 Jahre und mit einem BMI $\geq 30,00$ deutlich weniger Folsäure ein als in den anderen Untergruppen (Tab. 3/1).

3.5.2 Antidiabetika

Die Antidiabetika nehmen mit Zunahme des metabolischen Syndroms in der Bevölkerung auch während der Schwangerschaft eine größer werdende Bedeutung ein. Etwa 0,8% der Schwangeren leiden an einem präexistenten Diabetes (EMBRYOTOX). Der Anteil der Typ 2-Diabetikerinnen zeigt eine ansteigende Tendenz. Bei Diabetikerinnen treten vermehrt uteroplazentare Versorgungsprobleme mit daraus resultierenden Erkrankungen, wie z.B. einer Präeklampsie, auf. Auch ist die Frühgeburtenrate deutlich erhöht. Die perinatale Morbidität des Säuglings korreliert mit den mütterlichen Blutzuckerwerten. Ein Gestationsdiabetes tritt bei bis zu 10% der Schwangeren auf. Unbehandelt führt er unter anderem zu einem erhöhten Risiko für Makrosomie beim Kind und zu Komplikationen unter der Geburt.

Mittel der Wahl in der Schwangerschaft ist Insulin, in unserer Studie gaben Frauen auch die Einnahme von oralen Antidiabetika wie Pioglitazon und Metformin an. In der Gegenüberstellung exponierte Kohorte gegen Kontrollkohorte liegt der Gesamtverbrauch der Antidiabetika bei jeweils 2%.

Im Altersvergleich findet sich insgesamt die höchste Einnahme von Antidiabetika bei den Müttern ≥ 36 Jahren. In dieser Altersgruppe sind es die Frauen der exponierten Gruppe, die mit 5,4% den höchsten Bedarf der Antidiabetika haben, in der Kontrollgruppe gaben in der

gleichen Altersgruppe 2,5% eine Therapie mit Antidiabetika an. Bei den jüngeren Frauen finden sich im Vergleich exponierte- und Kontrollgruppe die höhere Einnahme jeweils in der Kontrollgruppe. (≤ 24 Jahre 0,9 vs 1,2%; 25 – 35 Jahre 1,3 vs 2,1%). Insgesamt steigt die prozentuale Einnahme von Antidiabetika mit zunehmendem Alter (Tab. 2/1).

Auch bei der Gegenüberstellung der BMI-Gruppen steigt der prozentuale Anteil der Frauen mit einer antidiabetischen Therapie mit steigendem Body-Mass-Index. In beiden Kohorten gab keine Frau mit einem BMI $\leq 18,49$ Medikamente dieser Arzneimittelgruppe an; das Maximum lag in beiden Gruppen bei den schwer übergewichtigen Müttern mit BMI $\geq 30,00$ (8,2% bis 5,3%). Die Gesamteinnahmerate von Antidiabetika bei Betrachtung des kindlichen Outcomes unterscheidet sich in unserer Untersuchung nicht (jeweils 2%), die Therapierate steigt in beiden Kohorten bei zunehmendem mütterlichen Alter und steigendem BMI (Tab. 3/1).

Da ein nicht oder schlecht eingestellter Diabetes zu uteroplazentaren Versorgungsproblemen mit dem erhöhten Risiko einer Frühgeburt führen kann liegt die Vermutung nahe, dass bei den jüngeren Frauen der exponierten Gruppe häufiger ein Diabetes nicht erkannt bzw. schlecht eingestellt wurde. Eine Erstgravida > 35 Jahre gilt in Deutschland als Risikoschwangere mit einem Anspruch auf eine höhere Frequenz und umfangreichere Vorsorgeuntersuchungen. Auch hiermit könnte sich die höhere Therapierate und Behandlung mit Antidiabetika in der Schwangerschaft erklären lassen.

3.5.3 Antiepileptika

Etwa eine von 200 Schwangeren leidet an einer Epilepsie bzw. wird mit Antiepileptika behandelt. Antiepileptika besitzen ein embryotoxisches Potential; auch ist das Risiko von Fehlbildungen und intrauteriner Wachstumsretardierung bei pränatal exponierten Kindern erhöht (REPROTOX). In unserer Untersuchung nahmen 0,2% der Frauen der exponierten Gruppe Antiepileptika ein, 0,3% der Kontrollgruppe (Tab. 1/1).

Geht man davon aus, dass eine von 200 Schwangeren mit Antiepileptika therapiert wird, so müsste in unserer Untersuchung in jeder Altersgruppe mindestens eine Frau Antiepileptika eingenommen haben. In den 3 Altersgruppen der exponierten Gruppe gaben lediglich 3 Frauen in der Altersgruppe der 25 bis 35-Jährigen Antiepileptika an, dies entspricht 0,3%. Dagegen nahmen 0,4% der 25 – 35-Jährigen und der ≥ 36 -Jährigen der Kontrollgruppe Medikamente dieser Gruppe ein (Tab. 1/1 und Tab. 2/1).

Hinsichtlich des mütterlichen BMI konnten wir nur bei normalgewichtigen und leicht übergewichtigen Frauen (BMI zwischen 25,0 – 29,99) beider Kohorten eine Therapie mit Antiepileptika während der Schwangerschaft erheben. Dabei liegt der Maximalkonsum bei den Frauen der Kontrollkohorte mit einem BMI von 25,00 – 29,99.

3.5.4 Analgetika

Der Analgetikakonsum insgesamt liegt in der exponierten Gruppe mit 10,5% deutlich über dem in der Kontrollkohorte. In der exponierten Kohorte liegt der höchste Verbrauch bei den Frauen 25 – 35 Jahre (11,6%), gefolgt von 9,4% bei den ≥ 36 -Jährigen und 8,1% der jungen Frauen. In der Kontrollkohorte dagegen liegt der maximale Verbrauch bei den jungen Frauen ≤ 24 Jahre mit 8,5% und der niedrigste bei den Schwangeren ≥ 36 Jahre (5,4%); hier also ein fallender Konsum mit steigendem Alter. In der Betrachtung in Abhängigkeit der Altersgruppen lässt sich keine Gemeinsamkeit im Vergleich exponierte Gruppe – Kontrollgruppe erkennen (Tab. 2/1).

Innerhalb der BMI-Gruppen der exponierten Gruppe steigt der Analgetikaverbrauch mit steigendem BMI (Minimum 8,3% bei BMI $\leq 18,49$, Maximum 20,5% bei BMI $\geq 30,00$). Dagegen steigt in der Kontrollgruppe der Medikamentenverbrauch zunächst mit steigendem BMI (Maximum 8,6% bei einem BMI 25,00 – 29,99), um dann leicht abzunehmen (7,9% bei einem BMI $\geq 30,00$) [Tab. 3/1)].

3.5.5 Antihypertonika

3.5.5.1 α -Methyldopa, Dihydralazin, Nifedipin und Urapidil

Etwa bei jeder 10. Schwangerschaft tritt ein Hypertonus auf. Damit kommt dieser Erkrankung in der Schwangerschaft unabhängig von ihrer Genese eine hohe Bedeutung zu. In der Kontrollgruppe unserer Untersuchung finden wir insgesamt mit 1,2% Einnahme einen deutlich niedrigeren Medikamentenkonsum als in der exponierten Gruppe mit 8,6% vor. Dies lässt auf einen Zusammenhang zwischen notwendiger antihypertensiver Therapie und dem perinatalen Outcome schliessen (Tab. 1/1).

Bei den Frauen, die ein Frühgeborenes oder hypotrophes Neugeborenes zur Welt brachten, steigt die Einnahmerate mit steigendem Alter. Hier liegt bei den jungen Frauen die Einnahmerate bei 5,4%, ansteigend bis 14,4% bei den Frauen ≥ 36 Jahre. Auch in der Kontrollgruppe liegt die höchste Einnahme bei den älteren Frauen, im Vergleich aber deutlich niedriger (hier nur 1,8%). Die Einnahme in beiden Gruppen der jüngeren Frauen ist mit 1,2% bei den ≤ 24 -Jährigen und 1,0% der 25 – 35-Jährigen in etwa gleich (Tab. 2/1).

Betrachtet man den BMI der Frauen, dann ergibt sich ein steigender Verbrauch von Antihypertonika mit steigendem BMI; 23,4% der Frauen mit einem BMI $\geq 30,00$ in der exponierten Gruppe wurden einer antihypertensiven Therapie (exklusive Beta-Blocker) zugeführt (Tab. 3/1).

3.5.5.2 Betablocker gesamt

Aufgrund der hohen Einnahmerate und als Mittel der Wahl als Antihypertensiva in der Schwangerschaft haben wir in unserer Analyse die β -Blocker gesamt gesondert betrachtet. Auch hier lässt sich in beiden Kohorten erkennen, dass mit steigendem Alter der Mutter auch der Konsum der Betablocker gesamt in der Schwangerschaft steigt. Der Gesamtverbrauch liegt in der exponierten Gruppe deutlich über dem in der Kontrollgruppe (4,4% vs 0,7%: Tab. 1/1). Auch hinsichtlich des BMI der Mutter ergibt sich eine Verteilung analog des Verbrauches der Antihypertensiva: steigende Einnahme mit steigendem BMI der Mutter in beiden Kohorten. Zusammenfassend lässt sich eine deutlich steigende Einnahmerate von Antihypertonika einschließlich Beta-Rezeptor-Blocker mit steigendem mütterlichen Alter und BMI bei insgesamt deutlich höherem Anteil in der exponierten Gruppe erkennen.

3.5.6 Fenoterol – β -2-Sympathomimetikum

Betrachtet man Fenoterol, so sieht man, dass die Einnahme in der exponierten Gruppe deutlich gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist (2,0 vs 0,3%), wobei die meiste Einnahme bei den eutroph frühgeborenen Neugeborenen lag (Tab. 1/2). Hinsichtlich des mütterlichen Alters ist die höchste Einnahme innerhalb der exponierten Gruppe zwischen 25 und 35 Jahren. Betrachtet man den BMI der Mutter, so ist die höchste Einnahme bei einem normalen BMI von 18,50 bis 24,99 (Tab. 2/2 und Tab. 3/2). Nach mütterlichem Alter und BMI ist das Einnahmeverhalten analog dem von Fenoterol mit einem Gipfel in der Altersgruppe zwischen 25 und 35 Jahren (29 Fälle) und bei einem BMI von 18,50 – 24,99 (26 Fälle) [Tab. 2/2 und Tab. 3/2].

3.5.7 Antibiotika

Infektionen gelten als eine der Hauptursachen für eine Frühgeburt. Auch und gerade in der Schwangerschaft sollten bakterielle Infektionen konsequent behandelt werden. Sowohl Mütter von Früh- und hypotrophen Neugeborenen als auch von eutrophen Termingeborenen nahmen in der Schwangerschaft eine relevante Menge von Antibiotika ein.

Dementsprechend findet sich eine höhere Einnahmerate in der exponierten Gruppe mit 12,4% bei 8,8% in der Kontrollgruppe (Tab. 1/1). In beiden Kohorten ist die prozentuale Verteilung innerhalb der Altersgruppen gleich. Die höchste Einnahmerate findet sich bei den jungen Müttern ≤ 24 Jahre; dies sind 14,4% in der exponierten und 10,4% in der Kontrollkohorte. Die niedrigste Einnahmerate ergibt sich bei den 25- bis 35-Jährigen mit 11,7% bzw. 8,4% (Tab. 2/1).

In der Untersuchung der BMI-Verteilung finden sich innerhalb der einzelnen Gruppen erhebliche Unterschiede. Während in der Kontrollgruppe die Einnahme der Antibiotika mit steigendem

BMI steigt (8,0% bei $\text{BMI} \leq 18,49$ – 11,2% bei einem $\text{BMI} \geq 30,00$) gaben die untergewichtigen Frauen der exponierten Gruppe mit 85,0% einen erheblich höheren Medikamentenverbrauch an. Der niedrigste Verbrauch liegt hier in der BMI-Gruppe der leicht übergewichtigen Frauen (10,3%) [Tab. 3/1].

Die untergewichtigen ($\text{BMI} \leq 18,49$) und jungen Mütter (≤ 24 Jahre) haben in beiden Kohorten den höchsten Verbrauch an Antibiotika mit einem erheblich höheren Verbrauch in der exponierten Gruppe.

3.5.8 Entwöhnungsmittel

Drogenabhängige Mütter bzw. Mütter im Substitutionsprogramm während der Schwangerschaft gelten als Hochrisikoschwangere. Auch ist eine intrauterine Mangelentwicklung und Frühgeburt der Kinder überdurchschnittlich häufig. Von den 1.586 bzw. 1.496 Frauen in unserer Untersuchung gaben insgesamt 11 an, Entwöhnungsmittel in der Schwangerschaft eingenommen zu haben (Tab. 1/1). Aktiv drogenabhängige Mütter wurden in diese Untersuchung nicht mit aufgenommen.

Eine Übereinstimmung innerhalb der Altersgruppen lässt sich nicht darstellen. 0,3% der jungen Frauen der exponierten Gruppe nahmen Entwöhnungsmittel ein; 0,8% der 25 – 35-Jährigen, keine in der Gruppe der ≥ 36 -Jährigen. In der Kontrollkohorte ist die höchste Einnahmerate bei den ≥ 36 -Jährigen mit 0,4%. (Tab. 2/1).

3.5.9 Glukokortikoide (Betamethason, Dexamethason)

Innerhalb der Glukokortikoide werden diese beiden Wirkstoffe zur antenatalen Steroidprophylaxe eingesetzt. Analog zur Einnahme von Fenoterol ist die Einnahme in der exponierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. (2,8 vs 0,9%), wobei der Hauptanteil bei den eutroph frühgeborenen Neugeborenen lag (31 Fälle), gefolgt von eutroph Termingeborenen (13 Fälle), danach hypotroph frühgeborene Neugeborene (8 Fälle), 2 Kinder waren in der exponierten Gruppe hypertroph (Tab. 4/2 und Tab. 1/2).

4. Diskussion

4.1. Medikamenteneinsatz gesamt

Eine Besonderheit der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft liegt in der „unbeabsichtigten“ Mitbehandlung des Feten. Es gilt einerseits, dass die Gesundheit der Mutter erhalten oder wiederhergestellt wird und andererseits die Entwicklung des Feten nicht beeinträchtigt wird.

Bei gravierenden chronischen Erkrankungen der Mutter ist die Medikamentengabe auch in der Schwangerschaft unerlässlich. Dazu gehören u.a. Diabetes mellitus, chronischer arterieller Hypertonus, Epilepsie, Asthma bronchiale. Dagegen sind Medikamente, z.B. Erkältungsmittel, „schwangerschaftsunterstützende“ Medikamente und andere nicht rationale Therapeutika zu meiden, da ihr Risiko höher sein kann als ihr Nutzen. Jedoch erlebt man im Alltag oft, dass therapeutische Interaktionen vom Arzt oder der Patientin gemieden werden, vor unnötiger Angst vor fetalen Schäden, insbesondere beim Einsatz von Schmerz- und Fiebermittel und Antibiotika.

Bei der Auswertung statistischer Arbeiten, wie die des ad hoc committee, durften auch solche wichtige Angaben, wie Alter, soziale Parameter, Begleiterkrankungen usw. nicht fehlen. Es ist schon erstaunlich, wie viele Schwangere, welche aufgrund ihrer Anamnese als gesund eingestuft sind, Medikamente verbrauchten. In einer Analyse der DFG-Studie wird dieses Phänomen besonders deutlich dargestellt. In der Kohorte von 4.642 „gesunden“ Schwangeren waren nur 1.021 Frauen ohne Angabe einer Medikamenteneinnahme in den ersten 12. Schwangerschaftswochen. Das entspricht lediglich 22%. In unserer Datenerhebung waren andere Ergebnisse zu verzeichnen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der prozentualen Medikamenteneinnahme zwischen exponierter und Kontrollgruppe (83,4 vs. 83,6%). Es hatten dementsprechend 16,8 und 16,4% keine Medikamente in den beiden Gruppen eingenommen. In dieser Erhebung waren aber gesunde und kranke Schwangere inkludiert, wir lagen also deutlich unter den oben ermittelten Werten.

Bei insgesamt 43 möglichen Medikamentengruppen wurden in der exponierten Gruppe 39 Gruppen und in der Kontrollgruppe 37 Medikamentengruppen mit positiver Einnahme angegeben. Zu den 10 häufigsten Medikamentengruppen in der exponierten Gruppe zählen in absteigender Häufigkeit:

1. Folsäure	57,5%
2. Magnesium	40,8%
3. Eisen	36,8%
4. Schilddrüsentherapeutika	35,9%
5. Multivitaminpräparate	20,9%
6. Gynäkologika	12,8%

7. Antibiotika	12,4%
8. Analgetika	10,5%
9. Antihypertensiva	8,6%
10. Betablocker	4,4%

Zu den 10 häufigsten Medikamentengruppen in der Kontrollgruppe gehören in absteigender Häufigkeit:

1. Folsäure	60,3%
2. Eisen	45,7%
3. Schilddrüsentherapeutika	40,2%
4. Magnesium	37,6%
5. Multivitaminpräparate	26,4%
6. Gynäkologika	9,1%
7. Antibiotika	8,8%
8. Analgetika	6,4%
9. Magen-Darm-Mittel	2,9%
10. Antidiabetika	2,0%

Es verwundert nicht, dass Folsäure in beiden Gruppen an erster Stelle steht. Jedoch sollte die Substitution laut Mutterschaftsrichtlinien bei allen Schwangeren bis 11 SSW mit 800 µg/d und ab 12 SSW mit 400 µg/d prophylaktisch zur Vermeidung eines Neuralrohrdefektes erfolgen (KOLETZKO *et al.* 2004, CZEIZEL *et al.* 2004). Die Prävalenz liegt in Deutschland für Neuralrohrdefekte bei 1,0 – 1,5 auf 1.000 Geburten und zusätzlich etwa 500 Schwangerschaftsabbrüche nach o.g. Diagnosestellung. Dazu existiert eine Datenerhebung der Technischen Universität München aus dem Jahr 2011, wie viele Schwangere supplementierten. Es wurden 522 Frauen aus 3 Geburtskliniken im Münchner Umkreis befragt. 85% hatten im ersten Trimenon Folsäure, 80% hatten Jod eingenommen, ca. 2/3 Eisen, obwohl nur ca. 1/3 einen nachgewiesenen Eisenmangel hatten, ca. 3/4 nahmen Magnesiumpräparate (BECKER *et al.* 2011).

Eine Datenerhebung aus dem Raum Berlin im Jahr 2009 bei 165 Frauen ergab niedrigere Werte. Dort hatten ca. 3/4 der Patientinnen Jod, etwas mehr Folsäure und knapp die Hälfte Eisen eingenommen. Es konnte kein Einfluss auf die Einnahme durch Rauchen, Bildungsgrad, Anzahl der Schwangerschaften, Vegetarismus und Lebenssituation ermittelt werden (ALEX 2009).

Auch Jod lag deutlich unter der 100%-igen Einnahmeempfehlung. Dieses Supplement gehört zur Gruppe der Schilddrüsentherapeutika. In der exponierten Gruppe haben 35,9% und in der Kontrollgruppe 40,2% Präparate eingenommen. Der Wert für die isolierte Jodeinnahme wird

noch deutlich niedriger liegen, da in dieser Medikamentengruppe auch alle anderen SD-Therapeutika mit dazu gehören. Kritisch betrachtet werden muss die Aufschlüsselung der einzelnen Medikamentengruppen. Es könnte auch sein, dass einige Patientinnen die Folsäure und Jodeinnahme in der Gruppe der Vitamine mit angegeben haben.

Eisenmangel betrifft knapp die Hälfte der Schwangeren, eine Eisenmangelanämie etwa 9%. Bei zu niedrigem Hämoglobinwert besteht die Gefahr, dass das Kind mit Sauerstoff unterversorgt wird. Die Folgen können Geburtskomplikationen, geringes Geburtsgewicht und Entwicklungsverzögerung sein (KIRSCHNER *et al.* 2011, ALLEN 2000). Trotzdem empfehlen die Fachgesellschaften keine generelle Supplementierung mit Eisenpräparaten. Eisenpräparate sind bei Schwangeren aufgrund der möglichen Magen-Darm-Beschwerden nicht beliebt. Es gibt neuere Untersuchungen, bei denen die Nebenwirkungen bei geändertem Einnahmerhythmus geringer waren. Die Schwangeren substituierten nur 1- bis 2-mal/Woche. Die Wirkung auf Frühgeburtslichkeit und fetaler Wachstumsretardierung war darunter nicht beeinträchtigt (PENÀ-ROSAS *et al.* 2009, DT. GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG 2012). In den USA empfiehlt das Institute of Medicine (IOM) eine tägliche Supplementierung von 600IU Vitamin D während der Schwangerschaft (PILZ *et al.* 2011). Eine Empfehlung einer deutschen Fachgesellschaft liegt bisher nicht vor. Es spricht aber einiges dafür, bei Schwangeren den 25-(OH)-Vitamin-D-Wert zu bestimmen und bei Mangel die Supplementation zu beginnen. Der Magnesiumbedarf einer Schwangeren lässt sich über die Ernährung normalerweise decken. Supplementiert wurde deshalb nur bei Beschwerden, wie Wadenkrämpfen. Es wird seit längerem auch gegen Präeklampsie eingesetzt, allerdings ist die Wirksamkeit umstritten. Ebenso wird die intravenöse Gabe bei drohender Frühgeburt heute sehr kritisch gesehen, da die Wirksamkeit nicht erwiesen ist (DT. GESELLSCHAFT FÜR GYN./GEB-HILFE 2010).

Die deutlich höhere Einnahmerate an Magnesium, Gynäkologika, Antibiotika, Analgetika, Antihypertensiva und Betablocker in der exponierten Gruppe entspricht dem erhöhten Risiko zur Geburt eines frühgeborenen und/oder hypotrophen Kindes und wird in den einzelnen ausgesuchten Medikamentengruppen erläutert.

In einer Arbeit von ZAKI *et al.* (2014) wurden 275 Schwangere aus Nepal untersucht, welche Medikamente sie wegen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der oberen Atemwege, Refluxösophagitis und anderer Erkrankungen eingenommen haben. Insgesamt hatten 86 kein Medikament eingenommen, jedoch Nahrungsergänzungsmittel. Der durchschnittliche Medikamentenverbrauch lag im ambulanten Bereich bei 2,78 und im stationären Bereich bei 5,41 Medikamenten. Die häufigsten Medikamente waren Ramitidin, Butylbromide und Paracetamol. Antibiotika umfassten 12,8% der gesamten Medikamente.

4.2 Medikamenteneinsatz nach dem mütterlichen Alter

Eine immer spätere Familiengründung ist der wesentliche Trend im Geburtenverhalten der letzten 4 Jahrzehnte. In den westdeutschen Bundesländern betrug das durchschnittliche Geburtsalter für das erste Kind Anfang der 70-iger Jahre 24 Jahre, in den ostdeutschen Bundesländern bis 1989 22 – 23 Jahre. 2012 waren es zwischen 28 und 29 Jahren. In einer Erhebung des Statistischen Bundesamtes wurde gezeigt, dass das mütterliche Alter in den Jahren 2009 – 2014 unabhängig von der Parität von 30,4 Jahren auf 30,9 Jahre ansteigt. In der Studie der DFG „Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung“ wurde gezeigt, dass der Medikamentenkonsum mit dem Alter steigt und dementsprechend auch positiv mit der Parität und der Zahl früherer Aborte assoziiert sowie mit anderen Variablen, bei denen das Alter eine entscheidende Rolle spielt.

Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Medikamentenverbrauch mit dem Alter steigt und damit auch positiv mit der Parität und der Zahl früherer Aborte sowie mit Begleiterkrankungen, welche mit dem Alter zunehmen, assoziiert ist. In dieser Studie war die höchste Medikamenteneinnahme bei den ≥ 36 -Jährigen und da in der exponierten Gruppe (85,6%). Wenn man dann die einzelnen Medikamentengruppen untersucht, sind es vor allem solche Medikamentengruppen, welche zur Therapie von Erkrankungen des metabolischen Syndroms substituiert werden. Dazu gehören die Antidiabetika, Schilddrüsentherapeutika, Antihypertonika.

CLEARY-GOLDMANN *et al.* aus dem Jahr 2005 führten eine umfangreiche Studie über den Einfluss des mütterlichen Alters auf die Häufigkeit der Frühgeburt aus. Darin wurden Daten von 36.056 Einlingsschwangerschaften untersucht. 79% der Frauen waren < 35 Jahre alt, 17% zwischen 35 und 39 Jahre und 4% ≥ 40 Jahre alt. Es konnte dargestellt werden, dass bei den über 40-Jährigen 1,4-mal häufiger Frühgeburtslichkeit, 1,6-mal häufiger hypotrophe Neugeborene und 2,2-mal häufiger perinatale Mortalität auftraten. Die Autoren schlussfolgerten, dass das mütterliche Alter ein unabhängiger Risikofaktor für den Schwangerschaftsausgang darstellt.

Ähnlich sieht es bei jungen Müttern < 19 Jahren aus. Auch in dieser Altersgruppe ist die Frühgeburtsrate, insbesondere bei den Gruppen der frühen und sehr frühen Frühgeburten, deutlich erhöht. Diese Aussage bestätigte USTA mit einer Arbeit aus dem Jahr 2008. Darin lag die Einlingsfrühgeburtsrate zwischen 34. bis < 37 . SSW bei den < 20 -Jährigen bei 11,1% bei den 25- bis 30-Jährigen bei 5,89% (USTA *et al.* 2008). In mehreren anderen Studien wurde auch bestätigt, dass die Frühgeburtsrate bei den jungen Müttern (< 20 Jahre) zunimmt (FRIESE *et al.* 2000, SCHNEIDER *et al.* 200, NIERLING *et al.* 2008). Auch in einer Arbeit von BRÜCKMANN war das Frühgeburtsrisiko bei den < 20 -jährigen Müttern mit einer relativen Häufigkeitssteigerung mit 7,3 deutlich erhöht und bei den > 34 -jährigen Müttern mit 2,7 erhöht (BRÜCKMANN

et al. 2004). Ein anderer Autor LO errechnete eine relative Häufigkeitssteigerung für das Frühgeburtsrisiko bei < 20-Jährigen von 3,5, bei den > 34-jährigen Müttern von 1,6 (LO *et al.* 2007). Dieser U-förmige Zusammenhang zwischen maternalem Alter und dem Risiko für Frühgeburtlichkeit wurde auch in einer Veröffentlichung von VOIGT *et al.* 2008 dargestellt. Auch hier hatten junge Frauen < 18 Jahre und ältere Frauen > 40 Jahre eine gehäufte Neigung zur Frühgeburtlichkeit, insbesondere < 31. SSW.

Zusammenfassend aus der Literatur besteht somit kein Zweifel an dem gesteigerten Frühgeburtsrisiko bei älteren aber auch bei jüngeren Schwangeren. Im Umkehrschluss müsste in dieser Datenauswertung auch in diesen beiden Altersgruppen der Medikamentenverbrauch zur Therapie der Frühgeburt erhöht sein. Wir konnten das aber nicht so nachvollziehen. Als häufigstes Tokolytikum wurde Fenoterol in der exponierten Gruppe der 25 bis 35-Jährigen am häufigsten eingenommen (23 Patientinnen). Bei der Gruppe der < 24-Jährigen waren es 5 Patientinnen in der exponierten und 1 Patientin in der Kontrollgruppe. Bei den >36-Jährigen waren 4 in der exponierten Gruppe und 1 Schwangere in der Kontrollgruppe. Die ähnliche Grundaussage kann man bei der Einnahme von Medikamenten zur antenatalen Steroidprophylaxe treffen. Auch hier haben die Mütter in der mittleren Altersgruppe (25 –35 Jahre) am häufigsten Beta- bzw. Dexamethason eingenommen. Es besteht jedoch keine Aussage über Vollständigkeit von Diagnostik, Therapie und letztendlicher Terminierung. Am Rande sei erwähnt, dass auch das Alter des Vaters mit einer Steigerung der Frühgeburtenrate korreliert (ZHU *et al.* 2005).

4.3. Medikamenteneinsatz nach dem mütterlichen BMI

Durch die Arbeit von OCHSENBEIN-KÖLBLE ist bereits seit 2006 bekannt, dass der BMI besser geeignet ist, die Korrelationen zwischen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bzw. Körpergewicht unmittelbar vor oder zu Beginn der Schwangerschaft einerseits und Schwangerschafts- und Geburtsrisiken andererseits zu betrachten als das Körpergewicht. Deshalb ist die Betrachtung der Medikamenteneinnahme in Bezug zum BMI wichtig (OCHSENBEIN-KÖLBLE *et al.* 2006). Dieser Untersuchung kommt auch deshalb große Bedeutung zu, da nach VOIGT *et al.* (2008) 10,3% der deutschen Schwangeren einen BMI $\geq 30,00$ und 0,8% einen BMI ≥ 40 aufweisen.

In der amerikanischen Gesellschaft steigt der Anteil von Schwangeren mit Adipositas auf 20,5%. (HENDLER *et al.* 2005). Die gleiche Tendenz konnten durch BRYNHILDSEN *et al.* (2009) in einer skandinavischen Population von 1978 – 2001 bestätigen. Auch in einer Arbeit von SATPATHY *et al.* (2008) wiederholte sich dieser Trend.

Der Medikamentenkonsum verhält sich dabei analog dem Alter der Mutter. Die höchste Medikamentenbelastung lag bei den normalgewichtigen Schwangeren; in der exponierten Kohorte nahmen 84,1% und in der Gruppe der Schwangeren, welche eutroph termingeborene Kinder gebären, nahmen 78,9% Medikamente ein. Wenn man jedoch die durchschnittliche Anzahl von Medikamenten je Frau betrachtet, so haben erwartungsgemäß Frauen in der exponierten Gruppe in allen 4 BMI-Gruppen mehr Medikamente verbraucht. Den höchsten Medikamentenverbrauch verzeichneten die untergewichtigen (3,20 pro Frau) und die adipösen (3,10 pro Frau) Frauen.

Aufgrund der 41 unterschiedlichen Medikamentenklassen lässt sich pauschal keine Wertung darstellen. Deshalb wird die Betrachtung auf ausgewählte Medikamentenklassen gerichtet. Bei der Einnahme von ausgewählten Medikamenten zur Behandlung der Frühgeburtlichkeit lag der Medikamentenverbrauch analog zum Gesamtmedikamentenverbrauch in der exponierten Gruppe höher als in der Kontrollgruppe – unabhängig vom BMI, was nicht überraschte. Innerhalb dieser Gruppe lag der Medikamentenverbrauch zur Behandlung der drohenden Frühgeburt in der Gruppe der normalgewichtigen Frauen am höchsten (26), gefolgt von der Gruppe der adipösen Frauen, die untergewichtigen Mütter nahmen am wenigsten solche Medikamente ein.

In der Literatur existieren dazu verschiedene Datenerhebungen. Nach SMITH *et al.* (2006) besteht zwischen dem Frühgeburtsrisiko und dem BMI eine umgekehrte Korrelation. Auch BORKOWSKI UND MIELNICZUK bestätigten diesen Zusammenhang zwischen Untergewicht vor Eintreten der Schwangerschaft und höherem Frühgeburtsrisiko (BORKOWSKI UND MIELNICZYK *et al.* 2007). Im Gegensatz dazu nimmt das Frühgeburtsrisiko mit zunehmendem Körpergewicht schrittweise ab (BORKOWSKI UND MIELNICZYK *et al.* 2007). Sie untersuchten in einer polnischen Kohorte bei Frühgeburten (< 37 SSW) die Zusammenhänge zwischen Vorschwangerschaftsgewicht (hier nur Unterteilung in Unter-, Norm- und Übergewicht) und normaler, durchschnittlicher und überdurchschnittlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. In der zweidimensionalen Studie von HENDLER, in welcher Häufigkeit spontaner Frühgeburten in Abhängigkeit vom Körpergewicht vor Schwangerschaft eintritt, wurde diese Erkenntnis hoch signifikant ($p < 0,0001$) ebenfalls bestätigt:

BMI < 19,00 ergab eine spontane Frühgeburtenrate von 16,6%, BMI zwischen 19,00 – 24,99 11,3%, übergewichtige Frauen mit BMI zwischen 25,00 – 29,99 8,1%, adipöse Frauen 78,1% stark adipöse Frauen mit BMI $\geq 35,00$ 5,2% Frühgeburtenrate. Bei adipösen Frauen war der Anteil indizierter Frühgeburten an der Gesamtzahl der Frühgeburten höher als bei den nicht-adipösen Schwangeren. Das erklärt sich durch die erhöhte Präeklampsie-Inzidenz bei adipösen Schwangeren. Mit steigendem BMI wird generell der Anteil der indizierten Geburten an der Gesamtzahl der Frühgeburten höher ($p = 0,001$) [HENDLER *et al.* 2005].

Demgegenüber gibt es Autoren, welche ermittelten, dass mit steigendem BMI bzw. Körpergewicht der Mutter die Frühgeburtenrate zunimmt. CNATTINGIUS *et al.* (1998) ermittelten für adipöse Nulliparae eine auf 1,6 erhöhte OR hinsichtlich Frühgeburtslichkeit ≤ 32 SSW. Auch NOHR *et al.* (2007) und VOIGT *et al.* (2008) kommen zu dem Ergebnis, dass mit steigendem Körpergewicht bzw. BMI die Frühgeburtenrate zunimmt. In der Auswertung von VOIGT steigt die Frühgeburtenrate von den normalgewichtigen Frauen bis zu den stark übergewichtigen Frauen ($\text{BMI} \geq 40,00$) schrittweise von 1,0% auf 1,3%) an.

Die überwiegende Zahl der Autoren ist sich einig, dass bei vermindertem BMI (auch als Ausdruck von niedrigem Körpergewicht) die Frühgeburteninzidenz deutlich erhöht ist (HICKEY *et al.* 1995 und 1997, NEGGERS *et al.* 2003, EHRENBURG *et al.* 2003).

Dabei muß kritisch betrachtet werden, dass in unserer Datenermittlung und -auswertung keine Aussage zur tatsächlichen Frühgeburtslichkeitsrate, keine Unterscheidung zwischen spontaner und indizierter Frühgeburt getätigt werden kann.

Eine weitere bedeutende Medikamentengruppe betrifft all jene Präparate zur Therapie von metabolischen Krankheiten. Ein hoher BMI ($> 30,00$) zu Anfang einer Schwangerschaft stellt ein Risikofaktor für Mutter und Kind dar (JOY *et al.* 2009). In einer Studie von HINCZ *et al.* (2009) wird an einer Population von 4.648 Schwangeren und einer Subgruppe von 208 adipösen Schwangeren aufgezeigt, dass das Risiko für Gestationsdiabetes, schwangerschaftsassoziierter Hypertonie und fetaler Makrosomie ansteigt. Denselben Trend zeigten VOIGT *et al.* (2008) in einer Studie mit 499.287 Neugeborenen, in welcher ebenfalls das Risiko für schwangerschaftsassozierte Hypertonie, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, fetale Makrosomie und Fehlbildungen mit steigendem BMI zunimmt.

In dieser Datenanalyse konnte ein steter Anstieg der prozentualen Medikamentenbelastung von Antihypertensiva in der exponierten Gruppe mit steigendem BMI nachgewiesen werden.

BMI(kg/m²)	Prozente (%)
$\leq 18,49$	7,6
18,50 – 24,99	9,3
25,00 - 29,99	16,5
$\leq 30,00$	35,3

Interessant war das Ergebnis einer Studie, in der in einer Population von 403 adipösen Schwangeren nachgewiesen wurde, dass der mütterliche BMI den signifikant ($p < 0,05$) besseren Indikator für die Ausbildung der fetalen Makrosomie in allen Schwangerschaftsabschnitten darstellt als das Glucoseprofil und der HBA1c (SCHAEFER-GRAF *et al.* 2002).

In einer aktuellen Arbeit von BERGLUND *et al.* 2016 wurde gezeigt, dass es in einer Kohortenstudie von 331 Schwangeren mit Adipositas und Diabeteserkrankung zu zahlreichen metabolischen Veränderungen kommt, z.B. niedrigeres Transferrin und Ferritin, Hämoglobin und Folsäure. Die Prävalenzen von Adipositas und Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands zeigen ein Nord-Ost-/Süd-West-Gefälle mit hohen Werten im Norden und geringen im Süden und in den Großstädten. Dies konnte in einem „Beitrag zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“ dargestellt werden.

Das Institute of Medicine (IOM 2009 EK IV) empfiehlt bei Untergewicht (BMI < 18,50 kg/m²) eine Gewichtszunahme von 12,5 – 18 kg, bei Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²) 11,5 bis 16 kg, bei Übergewicht (BMI 25 – 29,9 kg/m²) 7 – 11,5 kg und bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²) 5 – 9 kg.

Ein erhöhter präkonzeptioneller BMI ist mit dem verstärkten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen assoziiert: Präeklampsie, Sectionrate, postpartale Hämorrhagien, Makrosomie (BHATTACHARYA *et al.* 2007). Bei übergewichtigen und besonders adipösen Frauen ist auf eine adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zu achten. Eine große populationsbasierte Kohortenstudie untersuchte bei adipösen Schwangeren den Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem BMI, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Sectio, SGA- und LGA-Kinder). Die niedrigste Komplikationsrate fand sich bei einem BMI zwischen 30,00 – 34,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 4,5 – 11,5 kg, bei einem BMI zwischen 35,00 – 39,9 kg/m² mit einer Gewichtszunahme von 0 – 4,5 kg und bei einem BMI > 40 kg/m² sogar bei einem Gewichtsverlust bis – 4,5 kg (KIEL 2007 EK IIb). Eine weitere Kohortenstudie beschreibt eine Risikoreduktion von Schwangerschaftskomplikationen bei präkonzeptionellem Übergewicht oder Adipositas Grad 1 und 2 mit einer Gewichtszunahme von maximal 6,7 – 11,2 kg, bei Adipositas Grad 3 mit einer Gewichtszunahme von < 6,7 kg. Bei allen Frauen mit Normalgewicht, Übergewicht oder Adipositas war die Rate an Komplikationen (Sectio, Gestationshypertonie, LGA- oder SGA-Kinder) niedriger, wenn die für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme nicht überschritten wurde im Vergleich zum Schwangerschaftsergebnis bei deutlich höherer Gewichtszunahme (CRANE *et al.* 2009). Faktoren, wie der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft, eine präkonzeptionell bereits bestehende Insulinresistenz sowie die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind zusätzliche Prädiktoren für eine Makrosomie (CATALANO *et al.* 2003).

4.4. Medikamenteneinsatz nach der somatischen Klassifikation der Neugeborenen

Aufgrund der erhobenen Daten konnten wir die Medikamentenbelastung der geborenen Kinder mit den entsprechenden Medikamentengruppen analysieren. Es erfolgte dabei keine geschlechts-spezifische Differenzierung. Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen in der Gruppe der hypotroph übertragenen (5 Fälle) und hypertroph übertragenen Kinder (1 Fall) bleiben diese beiden somatischen Gruppen in der Beurteilung unberücksichtigt. Die übrig gebliebenen somatischen Klassifikationsgruppen der Neugeborenen unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Medikamentenbelastung je Kind. In der Gruppe der hypotrophen Frühgeborenen lag die Medikamentenbelastung deutlich über allen anderen Gruppen (3,28 Medikamente/Kind), gefolgt von den eutroph Frühgeborenen (2,85), anschließend hypertroph Frühgeborenen (2,69).

Zusammenfassend erkennt man, dass alle zu früh geborenen Kinder die höhere Medikamentenbelastung gegenüber allen anderen somatischen Neugeborenenengruppen haben. Die 4. und 5. häufigste Medikamentenbelastung erlebten hypertroph und eutroph Termingeborene (2,60 vs. 2,56) ohne signifikanten Unterschied. Die 6. und 7. häufigste Medikamentenbelastung hatten ebenfalls ohne signifikanten Unterschied die eutroph übertragenen (2,35) und die hypotroph am Termin geborenen Neugeborenen (2,33). Also gehören alle Termingeborenen Kinder zu der 2.-häufigsten Medikamentenbelastung und die niedrigste Medikamentenbelastung hatten die übertragenen Kinder.

Wenn man die 10 häufigsten Medikamentengruppen bei den zu frühgeborenen Kinder betrachtet, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Medikamentengruppen nach Häufigkeit in % bei zu früh geborenen Kindern < 37 SSW

hypotroph			eutroph		hypertroph	
1.	Folsäure	59,7	Folsäure	60,0	Folsäure	44,3
2.	Magnesium	47,6	Magnesium	44,0	Magnesium	42,9
3.	SD-Therapeutika	46,0	Eisen	38,6	SD-Therapeutika	40,0
4.	Antihypertonika	40,3	SD-Therapeutika	36,9	Eisen	32,8
5.	Eisen	36,3	Vitamine	20,7	Vitamine	22,9
6.	Vitamine	26,6	Antibiotika	15,4	Antibiotika	15,7
7.	Antibiotika	12,9	Gynäkologika	14,0	Gynäkologika	14,3
8.	Corticoide, Analgetika	11,3	Antihypertensiva	12,9	Antidiabetika	12,9
9.	Gynäkologika	9,7	Analgetika	12,4	Antihypertensiva	11,4
10.	Antikoagulantien	6,5	Corticoide	5,8	Analgetika	8,6

Medikamentengruppen nach Häufigkeit in % bei termingeborenen Kindern

hypotroph			eutroph		hypertroph	
1.	Folsäure	55,1	Folsäure	60,9	Folsäure	56,0
2.	Eisen	35,5	Eisen	45,3	Eisen	48,8
3.	Magnesium	34,7	SD-Therapeutika	40,5	Magnesium	41,0
4.	SD-Therapeutika	31,9	Magnesium	37,2	SD-Therapeutika	38,0
5.	Gynäkologika	11,7	Vitamine	26,4	Vitamine	26,4
6.	Analgetika	7,8	Gynäkologika	9,1	Gynäkologika	9,6
7.	Antibiotika	7,7	Antibiotika	8,9	Analgetika	7,8
8.	Antihypertensiva	7,5	Analgetika	6,3	AD/M-D-M	3,0
9.	M-D-Mittel	3,7	M-D-Mittel	2,8	Antihypertonika	2,4
10.	Elektrolyte	2,8	Antidiabetika	1,9	Antikoagulantien	1,8

Bei den termingeborenen Kindern erkennt man, dass auf den ersten 5 Plätzen in allen 3 Subgruppen v.a. Nahrungsergänzungsmittel (Folsäure, Magnesium, Vitamine, SD-Therapeutika enthalten die Jodeinnahme) stehen. Eine große Anzahl von Patientinnen leiden an einer SD-Unterfunktion, diese Medikamente sind auch in dieser Gruppe enthalten. Mit großem Abstand folgen dann die therapeutischen Medikamente. Antihypertensiva sind deutlich häufiger in der Gruppe der hypotrophen Termingeborenen (7,5%) als in den beiden anderen (1,8% vs. 2,4%). Die Verordnung von Antidiabetika steigt von den hypotrophen (1,4%) über die eutrophen (1,9%) bis zu den hypertrophen (3,0%) Termingeborenen stetig an. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten der gängigen Literatur.

In der Gruppe der zu frühgeborenen Kinder ist auch Folsäure in allen 3 Gruppen an erster Stelle, dann folgt aber an 2. Stelle in allen 3 Subgruppen Magnesium mit deutlich höherer Einnahmehöhe als in der Gruppe der Termingeborenen. Das deutet darauf hin, dass Magnesium in der Zeit bis 2008 noch als Tokolytikum verwendet wurde. Eisen wurde dagegen weniger substituiert (36,3% / 38,6% / 32,8%), als in der Gruppe der Termingeburten (35,5% / 45,3% / 48,8%). Insgesamt könnte das Ergebnis aber Erkenntnisse bestätigen, dass ein Eisenmangel zu erhöhter Rate an Frühgeburtlichkeit und zu SGA-Feten führt (MILMAN *et al.* 2016). In den Mutterschaftsrichtlinien ist eine regelmäßige Blutbildkontrolle nicht vorgeschrieben. Eventuell spielen hier nicht erkannte Eisenmangelzustände mit Anämien eine Rolle, welche damit auch nicht therapiert wurden. In der Gruppe der Frühgeburten ist die Einnahme von Antihypertonika sehr deutlich vermehrt. Insbesondere die Gruppe der hypotrophen Frühgeburten ist mit 40,3% gegenüber eutroph zu früh geborenen 12,9% und hypertroph übertragenen Kindern 11,3% stark belastet.

Die termingeborenen Kinder haben bei den hypotrophen eine Antihypertensivasubstitution von 7,5%, bei den eutrophen Kindern von 1,8% und bei den hypertrophen Kindern von 2,4% erfahren. Bei hypotrophen Feten sowohl in der Gruppe der zu früh geborenen als auch in der Gruppe der Termingeborenen besteht eine deutlich erhöhte Einnahmerate gegenüber den anderen Subgruppen. Für die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist die fetale intrauterine Mangelentwicklung geradezu pathognomisch. Das entspricht den Ergebnissen der vorhandenen Literatur seit Jahren (MURTHI *et al.* 2011, SCIFRES *et al.* 2009, ALLEN *et al.* 2004, SU *et al.* 2013, HAYES *et al.* 2014, CUNNUIGHAM *et al.* 2001). Die chronische Plazentainsuffizienz ist der wichtigste Faktor für die Entstehung der intrauterinen Wachstumsrestriktion. Sie steht dabei häufig in engem Zusammenhang mit mütterlichen Erkrankungen, wie arterieller Hypertonus und dem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft.

Der Vollständigkeit wegen sollen noch die fetalen Ursachen, meistens durch spezifische intrauterine Infektionen oder chromosomale Störungen des Feten hervorgerufen, sowie kombinierte Ursachen (Nikotin-, Alkohol- und Drogenmissbrauch und idiopathische Ursachen) genannt werden. Sie werden in erst in der Schwangerschaft auftretende (Schwangerschaftshypertonus, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom) und bereits vor der Schwangerschaft existierende (chron. Arterieller Hypertonus, Propfpräeklampsie) unterschieden. Dabei ist der chronische arterielle Hypertonus der Mütter, also der präexistente arterielle Hypertonus laut CATOV *et al.* (2008) der wichtigste Risikofaktor für die Geburt eines hypotrophen Frühgeborenen (5,5-fach erhöhtes Risiko), unabhängig von anderen mütterlichen Faktoren, wie Alter und BMI.

In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen vorzeitiger Wehentätigkeit und der Hypertrophie von Feten beschrieben worden (ESPINOZA *et al.* 2007). Zum einem kann die vorzeitige Wehentätigkeit zur Frühgeburt führen, zum anderen aber nach Sistieren der vorzeitigen Wehentätigkeit zur SGA-Entwicklung führen. ESPINOZA *et al.* (2007) konnten zeigen, dass vorzeitige Wehen durch Störungen der Vaskulogenese oder Gefäßveränderungen im späteren Schwangerschaftsverlauf, z.B. Plazentainfarkte, die fetoplazentare Einheit stören und damit zur Minderversorgung des Feten führen. In einer großen Studie mit insgesamt 99.342 Studienteilnehmerinnen, darunter 10.701 Mütter mit SGA-Kind wurde nachgewiesen, dass die Geburt eines SGA-Neugeborenen ein unabhängiger Faktor für eine renale mütterliche Morbidität in späteren Jahren ist (ALMASI *et al.* 2015).

4.5. Diskussion ausgesuchter Medikamentengruppen

4.5.1 Folsäure

Wir haben mit dieser Arbeit das Ziel gestellt, die Folsäureeinnahme zu ermitteln. Man hätte erwartet, dass in Anlehnung an vorhandene Empfehlungen gynäkologischer und geburtshilflicher Fachgesellschaften, die Folsäuresubstitution in einem sehr hohen Prozentbereich liegt, unabhängig vom Alter und BMI der Mutter und somatischer Neugeborenenklassifikation. Das konnte in unseren Untersuchungen dagegen nicht annähernd bestätigt werden. Die Einnahmerate war in allen Kohorten deutlich niedriger. Sie liegt bei höchstens 63,4%. Eine Ausnahme bildet in der Kontrollgruppe die Geburt eines hypertroph übertragenen Kindes. Hier ist aber auch nur ein Datensatz ermittelt worden. Insgesamt ist in der Kontrollgruppe die Einnahmerate um 2,8% höher als in der exponierten Kohorte (60,3% vs. 57,5%).

Wichtig wäre in diesem Zusammenhang gewesen, qualitativ und quantitativ das Auftreten von Neuralrohrdefekten in Korrelation zur somatischen Neugeborenenklassifikation und zum Schwangerschaftsalter zu setzen und zu dokumentieren. So lässt sich nur vermuten, dass ein relativer Folsäuremangel in der exponierten Gruppe vorlag, der nicht durch eine prophylaktische Substitution ausgeglichen worden war und somit durch das gehäufte Auftreten von Neuralrohrdefekten zu induzierten Frühgeburten und hypotrophen Neugeborenen geführt hat. Dies konnte in einer aktuellen Arbeit von WANG *et al.* (2015) nachgewiesen werden. Eine andere Arbeit von ZHENG, welche Daten aus einer großen Kohorte von 240.954 schwangeren chinesischen Frauen im Zeitraum zwischen 1999 und 2012 auswertet, konnte nachweisen, dass bereits die präkonzeptionelle Folsäuresubstitution einen entscheidenden Einfluss auf die Prävalenz der Frühgeburtslichkeit und dem Auftreten von hypotrophen Neugeborenen aufweist. Dieses lag mit einem 8%-igen niedrigeren Risiko für Frühgeburtslichkeit und einem 19%-igen Risiko für SGA-Neugeborenen. (ZHENG *et al.* 2016).

Innerhalb der exponierten Gruppe war die niedrigste Einnahme bei den Müttern, die ein hypotrophes übertragenes Kind entbunden haben (40,0%), gefolgt von Frauen mit einem hypertroph frühgeborenen Neugeborenen (44,3%). Mit deutlich höherer Einnahmerate folgen die anderen 3 Gruppen (55,1%; 59,7%; 60,0%).

Wenn man das Alter der Mutter analysiert, findet man in der Kontrollgruppe mit steigendem Alter der Mutter eine höhere Folsäuresubstitution (51,4 %; 62,0%; 63,4 %). In der exponierten Gruppe war die Einnahmerate bei Frauen über 25 Jahren annähernd gleich groß (59,9% bis 59,6 %); die niedrigste Einnahmerate hatten Frauen mit ≤ 24 Jahren in der exponierten Gruppe. Die Analyse nach dem BMI der Mutter verlief dagegen sowohl in der exponierten als auch Kontrollgruppe jeweils U-förmig, wobei die höchste Einnahmerate in der exponierten Gruppe die Frauen mit einem BMI von 25,0 – 29,99 hatten und in der Kontrollgruppe die Frauen, die normalgewichtig waren.

Die von uns erhobenen Datensätze sind in ihrer umfangreichen Differenzierung bisher einmalig. Es existiert in der vorhandenen Literatur kein vergleichbares Material. In einer Datenerhebung von YILÄ *et al.* (2016) wurde bei 15.266 japanischen Frauen zwischen 2002 bis 2012 ein signifikanter Anstieg einer Spina bifida verzeichnet. In Beziehung zum niedrigen Folsäurestatus spielten 3 sozioökonomische Faktoren eine Rolle: das Bildungsniveau, unteres Jahreseinkommen und niedriges mütterliches Alter. Das konnten wir mit unserer Arbeit in Bezug zum Alter der Frauen bestätigen. Lediglich Gesamterhebungen können als Vergleich herangezogen werden. So ermittelte CHEN *et al.* 2016 in einem großen chinesischen Kollektiv von 902.270 Landfrauen eine Folsäureeinnahmerate im 1. Trimester von 75,62%. Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich zu unseren Datensätzen in Deutschland. Aufgrund der deutlichen Diskrepanz zwischen empfohlener Substitution und in unserer Analyse ermittelten Ergebnissen wäre zu diskutieren, wie man eine bessere Folsäureversorgung in diesem Kollektiv in Zukunft gewährleisten kann. Zum einen ist sicherlich an der besseren Aufklärung zur nachgewiesenen sinnvollen Einnahme von Folsäure bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft zu arbeiten, indem es in die Beratungspflicht in der Schwangerenvorsorge aufgenommen wird. In einer Arbeit von UPADHYA *et al.* (2016) wurde an einer kleinen Population von 291 Frauen aus Baltimore nachgewiesen, dass jugendliche Mütter halb so häufig über die Folsäuresubstitution wie ältere Mütter aufgeklärt wurden. Des Weiteren handelt es sich bei der Folsäuremedikation um eine patientenfinanzierte Selbstmedikation. Es wäre sicherlich hilfreich, eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu finanzieren.

4.5.2 Antidiabetika

Bei schwangeren Frauen, welche an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, unabhängig davon ob es sich um einen präexistenten Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 oder um einen Gestationsdiabetes handelt, ist die Schwangerschaft mit Komplikationen assoziiert, welche durch rechtzeitige Diagnostik und intensive Behandlung abgemildert werden können. Dies bestätigt auch eine systematische Übersicht und Metaanalyse: therapeutisch effektiv sind sowohl eine blutglukosesenkende als auch eine spezialisierte geburtsmedizinische Betreuung (HORVATH *et al.* 2010).

Nach internationalem Konsens werden ein bisher unbekannter, manifester Diabetes und eine Hyperglykämie unterschieden, die unterhalb dieser Grenzen liegt und als Gestationsdiabetes klassifiziert wird. Die Definition des manifesten Diabetes entspricht der außerhalb einer Schwangerschaft. Man vermutet, dass die pathophysiologische Entstehung des Gestationsdiabetes der des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 gleicht, wobei die komplexen Entstehungsmechanismen bislang noch nicht vollständig geklärt sind (METZGER *et al.* 2007). Hierbei spielt

die genetische Prädisposition, die Adipositas und der Lebensstil mit wenig Bewegung und ungesunder Ernährung eine große Rolle. Eine wichtige Rolle spielt in der Schwangerschaft vor allem in der 2. Schwangerschaftshälfte eine zunehmende Insulinresistenz, welche durch eine bereits vorher bestehende gestörte Insulinsekretion (entweder bekannt oder nicht) noch verstärkt wird (KIM *et.al.* 2002).

Die Epidemiologie des Gestationsdiabetes als auch des manifesten Typ 2 Diabetes ist unter anderem von bestimmten Risikofaktoren abhängig. Hierzu konnten in unserer Datenerhebung bestimmte Risikogruppen erfasst werden, wie der BMI als auch das Alter. Nach Literaturangaben der letzten 20 Jahre variierten die Prävalenzen des GDM zwischen 0,6% und 22 % (KING 1998, MURGIA 2006). Wir ermittelten in unserem Patientenkollektiv eine Prävalenz von 2%. Es hatten 61 Patientinnen Antidiabetika eingenommen. Ursächlich könnte dieser niedrigere Prozentsatz daran liegen, dass die vorliegende Datenerhebung einen Zeitraum vor der Einführung des Screenings auf Gestationsdiabetes erfasste (10/06 – 06/08). Je häufiger nach einem Gestationsdiabetes gesucht wird, desto häufiger wird er auch diagnostiziert. Zum anderen muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass diejenigen Schwangeren mit diätetisch therapiertem Diabetes mellitus nicht erfasst wurden, sondern nur diejenigen, welche eine medikamentöse Therapie erhielten.

Im Jahr 2010 wurden in Deutschland rund 650.000 Neugeborene von der Perinatalstatistik beim Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) erfasst. Das AQUA-Institut hat die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) ab 1.1.2010 bei der Bundesauswertung „Geburtshilfe“ abgelöst. Die ausgewerteten Daten repräsentieren 99,2% der Geburten aus 821 Kliniken. Bei den Müttern lag in 23.872 Fällen (3,7%) ein Gestationsdiabetes vor (AQUA 2011). Der seit 2002 dokumentierte, ständige Anstieg der Fälle von GDM (2007 – 2008: +25%) setzt sich nach vorübergehender Stagnation 2009 aktuell fort. In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS erfasste Geburten aus dem Jahr 2000 bezifferten 210.019 stationäre Behandlungsfälle wegen eines Diabetes mellitus in der Schwangerschaft, 2014 lag die Zahl bei 212.613. Das ist alleine bei den stationären Behandlungsfällen eine Steigerung um 1,23%. Bei dem Kind unterscheidet man zwischen akuten Folgen und Langzeitfolgen.

Durch die rezidivierende oder anhaltende Hyperglykämie sezerniert die fetale Bauchspeicheldrüse mehr Insulin, es kommt zur Einlagerung von Glykogen (KOZAK-BARANY 2004) und zu gesteigerter Fettanlagerung im Sinne einer Makrosomie, messbar an der Zunahme des Bauchumfangs. Außerdem resultiert eine fetale Unreife, erkennbar an verminderter Surfactantbildung (GEWOLB 1996). Durch die Makrosomie resultiert ein erhöhter Sauerstoffbedarf, welcher wiederum zur gesteigerten Erythropoetinbildung führt (MADAZLI *et al.* 2008), im Blutbild erscheinen vermehrt Erythroblasten, der Hamatokrit ist erhöht.

In unseren Ergebnissen konnten wir darstellen, dass unter einer medikamentösen Therapie bei bekanntem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft die Frauen in 15,9% ein hypertrophes Neugeborenes zur Welt brachten. Weit kleiner und annähernd gleich war der prozentuale Anteil der eutrophen Kinder (3,4%) und der hypotrophen Kinder (3,0%) unter mütterlicher Insulintherapie (Tab. 4/1, Tab. 5/1).

Die Ursache der postnatal vermehrt auftretenden transitorischen Hypokalzämien und Hypomagnesiämien ist ungeklärt. Bekannt ist seit langem, dass ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit erhöhter Frühgeburtenrate (CORDERO *et al.* 1998, LEPERCQ *et al.* 2004, ODIBO *et al.* 2016) als auch mit der Gefahr eines intrauterinen Fruchttods assoziiert ist (RACKHAM *et al.* 2009, PICCOLI *et al.* 2013). In der Publikation von Cordero wurden auch die postnatalen akuten fetal Probleme wie Hypoglykämie, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie beschrieben (CORDERO *et al.* 1998).

Zu den Folgen für das spätere Leben des Kindes zählen das erhöhte Risiko im weiteren Leben adipös zu werden, selbst einen Diabetes mellitus oder auch andere Krankheiten des metabolischen Syndroms zu entwickeln (ERGAZ *et al.* 2016, SCHAEFER-GRAF *et al.* 2005). Eine intensivierte Behandlung von Frauen mit Gestationsdiabetes vermag zwar die kindliche Makrosomierate bei Geburt zu verringern, hat aber wenig Einfluss auf den BMI im Alter von 4 – 5 Jahren (GILLMAN *et al.* 2010). Bei der kindlichen Makrosomie muss man bedenken, dass ca. 80% der makrosomen Neugeborenen von Müttern mit normaler Glukosetoleranz geboren werden. Unterscheidbar kann dies durch ein disproportioniertes Wachstum des fetal Abdomens gemacht werden, welcher einem diabetestypischem Wachstumsmuster entspricht.

Eine besondere Bedeutung kommt der Ketonkörpermetabolisation für die schwangere diabetogene Mutter als auch dem Fetus zu. Man unterscheidet dabei 2 Entstehungsarten. Beim Gestationsdiabetes als auch Diabetes mellitus Typ 2 kommt es durch ungenügende Kalorienzufuhr, insbesondere bei zu geringem Kohlehydrat-Anteil, zur verstärkten Lipolyse in der Leber mit der Bildung von Ketonkörpern (Hungerketose). Dies geschieht in der Schwangerschaft schneller durch das erhöhte Vorkommen von lipolytisch wirkenden Enzymen, wie HPL. Dem gegenüber unterscheidet man die diabetische Ketoazidose beim Diabetes mellitus Typ 1, welche infolge eines Insulinmangels auftritt. Das kann eine fetale Azidose mit intrauterinem Fruchttod zur Folge haben.

In der Literatur werden die Folgen für den Fetus nicht einheitlich beurteilt. Einerseits beschrieb Javanovic, dass Ketonkörper vom Fetus als normale Energiequelle genutzt werden (JAVANOVIC *et al.* 1998). Andererseits weisen Studien auf eine erhöhte Rate an embryonalen Fehlentwicklungen und gestörter intellektueller Entwicklung hin, wenn insbesondere in der Frühgravidität eine Ketose auftritt (RIZZO *et al.* 1991).

Es gibt verschiedene Ketone: Acetylacetat, Aceton und HBA (Hydroxybutyrat). Die Bestimmung im Urin ist jedoch nicht ausreichend, da dort nur Acetylacetat und Aceton gemessen werden. Zudem werden bei allen Schwangeren im Urin bis zu 30% Ketonkörper nachgewiesen, also auch bei blutzuckergesunden Frauen. Deshalb wird eine regelmäßige Messung der Ketonurie nur bei ausgewählten folgenden Schwangeren durchgeführt: bei Neuerkrankung, bei persistierenden Hyperglykämien, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme und Bauchschmerzen.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf Schwangere mit Übergewicht oder Adipositas gelegt werden. Bezogen auf den BMI vor der Schwangerschaft beträgt der Kalorienbedarf bei Übergewicht ($\text{BMI } 25,00 - 29,99 \text{ kg/m}^2$) $25 - 29 \text{ kcal/kg Körpergewicht}$ und bei Adipösen ($\text{BMI} > 30,00 \text{ kg/m}^2$) $< 20 \text{ kcal/kg Körpergewicht}$ (WOLFF *et al.* 2008). Diese Kalorienreduktion führt zu verbesserten Blutzuckerwerten ohne eine Ketonämie zu bewirken.

Makrosome Feten können auch bei sehr gut eingestellter Stoffwechsellage auftreten. Obwohl wir keine Korrelation zur Stoffwechsellage der Mutter hatten, konnten wir diese Aussage bestätigen. 15,9% der geborenen Kinder waren auch in unseren Ergebnissen hypertroph. Diese Rate kann durch noch strengere BZ-Einstellungen mit Insulin gesenkt werden. In einer Arbeit von Kessel konnte jedoch gezeigt werden, dass eine zu strenge BZ-Einstellung zu einer erhöhten Rate an Wachstumsretardierungen der Feten führt; 20% IUGR-Neugeborene insgesamt, bei adipösen Schwangeren sogar 28% (KESSEL *et al.* 2008). Die meisten Feten haben aber keine erhöhte Rate an perinatalen Komplikationen. Diese Patientinnen werden umsonst mit Insulin behandelt. Einige makrosome Feten bei Frauen mit Gestationsdiabetes haben jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Adipositas und eines metabolischen Syndroms im späteren Leben (SCHAEFER-GRAF *et al.* 2005). Deshalb wurde daran gearbeitet, fetale Parameter zu erkennen, welche zur Erkennung der gefährdeten Feten führt, bei denen der mütterliche Stoffwechsel strenger mit Insulin eingestellt werden muss. Dies betrifft die Messung des Abdominalumfanges ($> 75.$ Perzentile) im 3. Trimenon (SCHAEFER-GRAF *et al.* 2003).

Zusammengefasst bedeutet das für die Praxis eine intensiviertere Insulintherapie bei makrosomen Feten und Tolerierung von gering erhöhten BZ-Werten bei normalgewichtigen Feten. Der Effekt konnte in einer Metaanalyse bei 550 Schwangeren nachgewiesen werden (Reduzierung der Rate an makrosomen Feten um 8,6% und die Reduzierung der Rate an IUGR-Neugeborenen um 4,3% (KJOS UND SCHAEFER-GRAF 2007). Um Feten mit auffälliger Gewichtsentwicklung zu erkennen, werden bei diesen Schwangeren im letzten Trimenon nicht nur eine einmalige sonographische Kontrolle der fetalen Biometrie durchgeführt (3. Sonographie Screening), sondern mehrere im Abstand von 2 – 3 Wochen, nach einer Arbeit von Rossi möglichst ab 28. SSW. Das konnte in einer Longitudinalstudie bei 2.000 Schwangeren mit GDM bestätigt werden. Es konnten dabei mit nur 2 US-Kontrollen im frühen 3. Trimenon 95,5% aller makrosomen Kinder diagnostiziert werden.

In einer anderen Studie von SCHAEFER-GRAF *et al.* (2010) erhöhten weitere Ultraschallkontrollen die Diagnosesicherheit nicht. Dabei ist bisher noch nicht geklärt, ob eine Unterscheidung zwischen symmetrischer und asymmetrischer Makrosomie zu treffen ist. Nach heutigem Wissensstand ist jedoch bei symmetrischer Makrosomie eher von einer genetischen Genese auszugehen. Eine zusätzliche sonographische Untersuchung sollte vor dem Geburtstermin erfolgen, um das geschätzte Geburtsgewicht und das Verhältnis zwischen Abdomenumfang und Kopf zu ermitteln. In einer Arbeit von ATHUKORALA aus dem Jahr 2007 zeigte dieses Verhältnis das grösste Risiko für das Auftreten einer Schulterdystokie (ATHUKORALA *et al.* 2007). Dabei muss mit bedacht werden, dass gerade Gewichtsschätzungen im oberen Bereich oft deutlich vom reellen fetalen Gewicht abweichen.

Ebenfalls in Studien ist der Zusammenhang zwischen erhöhten BZ-Werten und der Frühgeburtenrate nachgewiesen (HAPO COOPERATIVE RESEARCH GROUP 2008). Hierbei muss als Besonderheit die sonst übliche einmalige Gabe eines Glukokortikoids zur Lungenreifeinduktion vermieden werden, da es zu hyperglykämischen BZ-Werten kommt. Alternativ kann man Ambroxol verwenden. Eine Tokolyse sollte besser mit einem Oxytocinantagonisten oder Kalziumantagonisten durchgeführt werden, da das am meisten verabreichte Betamimetikum Fenoterol zur BZ-Erhöhung führt.

In dieser Arbeit konnte der proportionale Zusammenhang zwischen steigendem BMI der Mutter und steigenden Verbrauch an Antidiabetika betätigt werden. Keine schwangere Frau mit einem BMI unter 18,49 gab eine Einnahme von Antidiabetika an. Bei den normalgewichtigen Frauen waren es in der exponierten Gruppe 1% und in der Kontrollgruppe 1,5%. Bei übergewichtigen Frauen stieg der Verbrauch an: in der exponierten Gruppe und in der Kontrollgruppe jeweils 2,7%. Erwartungsgemäß war der Verbrauch der Antidiabetika in der Gruppe der stark übergewichtigen Frauen am größten: exponierte Gruppe 8,2%, Kontrollgruppe 5,3%. Die Daten konnten auch das Ergebnis nach somatischer Neugeborenenklassifikation bestätigen. In der hypotrophen und eutroph geborenen Gruppe war der Anteil zwischen 0 – 1,9%. Bei Frauen mit zu termingeborenen hypertrophen Kindern stieg der Antidiabetikaverbrauch auf 3,0%. Das erhöhte sich nochmal bei Frauen, welche zu früh geborene Kinder, welche zusätzlich hypertroph geboren waren, auf 12,9%. Ebenso konnte das steigende Alter der Mutter als Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Bei Frauen ≤ 24 Jahre lag der Antidiabetikaverbrauch exponierte Gruppe vs. Kontrollgruppe bei 0,9 vs. 1,2%. Den meisten Verbrauch hatten Frauen ≥ 36 Jahre in der exponierten Gruppe 5,4%, in der Kontrollgruppe 2,5% (Tab. 2/1, 3/1, 4/1, 5/1).

Orale Antidiabetika, wie Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid) und Biguanidpräparate (wie z.B. Metformin), sind in Deutschland nach wie vor in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Es liegen seit einigen Jahren mehrere randomisiert kontrollierte Studien vor, die eine Therapie

mit Metformin (ROWAN *et al.* 2008, BALANI *et al.* 2009) und Glibenclamid anstelle von Insulin bewerten, trotzdem konnte sich der Einsatz in Leitlinien der Fachgesellschaften aufgrund des Fehlens langfristiger Erfahrungen auf Wirkungen am Feten nicht durchsetzen. Auch dazu existiert eine Studie von NICHOLSON *et al.* (2009). Es gibt Daten, welche auf eine höhere Präeklampsierate bei Einsatz von Glibenclamid hinweisen (JACOBSON *et al.* 2005). Metformin kann nach einer off-label use Aufklärung bei bekanntem PCO-Syndrom mit begleitender Insulinresistenz als Therapieversuch bei bestehendem Kinderwunsch auf Privatleistung verordnet werden. Bei rezidivierenden Aborten kann Metformin auch in der Schwangerschaft nach wiederum ausführlicher Aufklärung, z.B. das die Substanz hochgradig plazentagängig ist, substituiert werden.

In unserer Datenanalyse gaben Patientinnen auch die Einnahme von Metformin und Pioglitazon an. Pioglitazon ist mittlerweile wegen erhöhtem Krebsrisiko im März 2011 vom Markt genommen wurden. Da keine Angaben existieren, wie lange die Präparate und bis zu welchem Zeitpunkt sie eingenommen wurden, kann man nur spekulieren, dass sie lediglich bis zum Bekanntwerden der Schwangerschaft eingesetzt wurden. Insgesamt wurde in unserer Datenerhebung die vorhandene Literatur bestätigt. Das besondere an unserer Arbeit ist aber der vollständige Überblick über die somatische Neugeborenenklassifikation unter antidiabetischer Therapie.

4.5.3 Antiepileptika

Wir konnten zeigen, dass die Frauen in unserer Datenerhebung deutlich weniger Antiepileptika erhielten, als man nach der bekannten Prävalenz vermuten würde. In der exponierten Gruppe nahmen 0,2% und in der Kontrollgruppe 0,3 % Antiepileptika ein (Tab. 1/1). Dahingegen ist die Prävalenz in der vorhandenen Literatur zwischen 0,5% bis 1% angegeben (PFÄFFIN *et al.* 1997). Ähnliche Daten wurden in einer 1995 in England erschienenen Studie ermittelt (HART *et al.* 1995) . Dort wurde eine Prävalenz von 0,45% ermittelt. Allerdings berücksichtigte diese Studie nur Erkrankte, welche eine Medikation erhielten. Es fehlen also alle Patienten ohne Medikation, sodass die tatsächliche Prävalenz noch höher liegen müsste. Diese Daten sind dadurch aber mit unseren Daten direkt zu vergleichen , da nur die Medikamenteneinnehmenden ermittelt wurden.

Seit einigen Jahren gibt es unter der Abkürzung EURAP ein internationales Schwangerschaftsregister. In diesem Register werden Daten von schwangeren Frauen erfasst, die während der Schwangerschaft Antiepileptika einnehmen. Ziel ist es, herauszufinden, ob die Einnahme bestimmter Antiepileptika in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen und anderen Entwicklungs-

störungen beim Kind führen kann. Außerdem ist von Interesse, welche Kombinationen von Medikamenten und in welcher Dosierung diese ein Risiko für die Schwangerschaft darstellen können. Aus der aktuellen Datenlage des Deutschen Registers für Schwangerschaften unter Antiepileptika ist folgendes bekannt. Bis zum 29. August 2014 wurden in Deutschland 2.447 schwangere Patientinnen mit einer Epilepsie und/oder Einnahme von Antiepileptika von insgesamt 344 niedergelassenen Ärzten und Kliniken an das GRAP-Register gemeldet. Von den 2.447 registrierten schwangeren Frauen nahmen 2.250 (91,9%) zum Zeitpunkt der Konzeption Antiepileptika ein; 46 Patientinnen (1,9%) mit Epilepsie befanden sich zum Erhebungszeitpunkt nicht unter einer antiepileptischen Therapie. Bei 151 Frauen fehlte die entsprechende Angabe. Unter den 2.250 schwangeren Patientinnen mit Antiepileptikatherapie waren 1.912 (85%) Fälle prospektiv und 279 (12,4%) retrospektiv. Bis auf 29 Schwangerschaften (1,2%) wurden bisher alle registrierten Schwangeren aufgrund einer Epilepsie mit Antiepileptika behandelt. (GRAP – German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy).

In der Kontrollgruppe betraf das ausnahmslos Frauen mit nachfolgender Entbindung eines termingeborenen Kindes, keine Schwangerschaft wurde übertragen. Hier könnte sich die Tendenz in der Praxis widerspiegeln, schwangere Epileptikerinnen indiziert am Termin, oft auch mit Wunsch bzw. Empfehlung zur primären Sectio caesareae, aus Unsicherheit zu entbinden. Innerhalb der 5 exponierten Teilgruppen erhielten lediglich 2 Gruppen Antihypertensiva, ohne Tendenz hinsichtlich Frühgeburtslichkeit oder hypotrophen Neugeborenen.

Gegen unsere Daten sprechen Ergebnisse einer österreichischen Studie, welche zwischen September 1999 bis Oktober 2010 106 schwangere Frauen unter antiepileptischer Therapie untersuchten. Dabei wurde festgestellt, dass beim Auftreten eines epileptischen Anfalles in der Schwangerschaft, die gleiche Schwangerschaft mit erhöhter Inzidenz von Frühgeburt und einem niedrigem Geburtsgewicht bei erstgebärenden Frauen verbunden war (RAUCHENZAUNER *et al.* 2013).

Hinsichtlich des BMI der Mutter wurden Antiepileptika am häufigsten bei einem BMI zwischen 25,00 – 29,00 und in dieser Gruppe in der Kontrollgruppe weitaus mehr eingenommen, als in der exponierten Gruppe (1,4% vs. 0,4%). Deutlich weniger häufig wurden Antiepileptika bei den normalgewichtigen Frauen verzeichnet (Kontrollgruppe 0,1%, exponierte Gruppe 0,2%) und keine Einnahme war bei den untergewichtigen und stark adipösen Frauen mit einem BMI von $\leq 30,00$ dokumentiert. In einer Arbeit von Vannucci aus dem Jahr 2017 wurde an einer tierexperimentellen Studie an weiblichen Ratten herausgefunden, dass körperliche Aktivität das Risiko an Epilepsie zu erkranken, senkt (VANNUCCI *et al.* 2017). Danach hätte man erwartet, dass in der Kohorte der Frauen mit BMI ≥ 30 der höchste Verbrauch zu verzeichnen gewesen wäre. Das konnten wir nicht bestätigen.

Bei vielen Frauen mit Epilepsie besteht nach wie vor große Angst davor, dass die Erkrankung für sie selbst und ihr Kind eine besondere Gefahr darstellt. Sie sind stark verunsichert und befürchten zum einen negative Auswirkungen der Schwangerschaft auf die eigene Anfallslage, zum anderen einen schädlichen Einfluss von Antiepileptika und Anfällen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes. Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen, durch erhöhte Clearance (deshalb Spiegelbestimmung 4-wöchentlich empfohlen). Laut einer Studie von HARDEN *et al.* (2009) besteht bei Patientinnen, die in den letzten 9 Monaten vor Schwangerschaftseintritt keinen Anfall hatten, kein erhöhtes Anfallsrisiko in der Schwangerschaft.

Auch die Unsicherheit, ob die Geburt normal verläuft und die Erkrankung ggf. an die Nachkommen weitervererbt wird, lassen Zweifel aufkommen. Schwangere Epilepsiepatientinnen haben deshalb einen hohen Aufklärungsbedarf. Anhand von Studien haben Schwangere mit Epilepsie ohne Medikation eine Missbildungsrate von 3,5%, mit einer Monotherapie von 3,7%, sodass eine Medikamenteneinnahme das Risiko nicht signifikant erhöht. In einer Datenerhebung von MORROW *et al.* (2006) wurden 3.607 Fälle erfasst und dabei eine Rate von kongenitalen Malformationen von 4,2% festgestellt. Bei der Normalbevölkerung liegt laut QUEISSER-LUFT *et al.* (2002) die fetale Missbildungsrate zwischen 2 – 4%. Die Monotherapie ist zu bevorzugen, da mehrere kombinierte Antiepileptika das embryotoxische Risiko erhöhen. Jede Schwangere sollte deshalb eine erweiterte sonographische Untersuchung, die sogenannte Feinsonographie im 2. Trimenon angeboten bekommen.

In dieser Datenerhebung wurden Valproinsäure, Lamotrigen, Topiramat und Carbazepin eingenommen. Valproinsäure gehört zu den Medikamenten mit der größten Fehlbildungsrate. (MEADOR *et al.* 2009, HARDEN *et al.* 2009). Das ist um das 2- bis 3-fache erhöht. Das Medikament sollte möglichst vorher abgesetzt werden und durch Lamotrigen ersetzt werden. Wenn es aber unverzichtbar ist, dann sollte die Therapie niedrig dosiert (unter 1000 mg/d) erfolgen, da der teratogene Effekt dosisabhängig ist. Zusätzlich sollte Folsäure 5 mg/d substituiert werden, also etwas höher dosiert als sonst üblich (WILSON *et al.* 2007).

Antiepileptische Medikamente werden ärztlich verordnet. Es war überraschend herauszufinden, dass deutlich weniger schwangere Epileptikerinnen Antiepileptika einnehmen, als laut Studienlage der Bevölkerungsdurchschnitt. Es ist daher zu vermuten, dass die Patienten eventuell selbstständig die Therapie beenden. Eine mögliche Ursache könnte in der Verunsicherung der Patientin vor möglichen teratogenen Schäden am Kind sein. Eine bessere Aufklärung der Patientin vor einer geplanten Schwangerschaft als auch eine intensivere Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Frauenärzten wäre in Anbetracht dieser neuen Erkenntnisse sinnvoll, um unnötige Ängste abzubauen.

4.5.4. Analgetika

In unserer Datenerhebung nahmen insgesamt 8,45% der Mütter Analgetika ein. In der vorhandenen Literatur existiert bisher keine vergleichsweise Analyse zum Gesamtanalgetikaverbrauch während der Schwangerschaft. Die Literatur zum Verbrauch einzelner Medikamente variiert stark. Dabei gab es einen deutlichen Unterschied zwischen der exponierten und der Kontrollgruppe. In unserer Datenerhebung nahmen deutlich mehr Mütter aus der exponierten Gruppe Analgetika ein, als in der Kontrollgruppe (10,5% vs. 6,4%). Der U-förmige Verlauf der Analgetikaeinnahme in der Gruppe der Termingeburten (7,8% der Mütter, welche ein hypotrophes, 6,3% der Mütter, welche ein eutrophes und 7,8% der Mütter, welche ein hypertrophes Kind entbunden haben) lässt vermuten, dass hier der Analgetikaverbrauch intrapartal eine Rolle spielte, da der niedrigste Verbrauch bei den Müttern von eutrophen termingeborenen Kindern war. Die Geburten, bei denen hypotrophe und hypertrophe Kinder geboren werden, gehen mit erhöhten geburtshilflichen Komplikationen einher, welche sicherlich zu erhöhtem Analgetikaverbrauch intrapartal geführt hat. Durchschnittlich nahmen Schwangere, bei denen die Geburt termingerecht verlief, 6,23% Analgetika ein. In der Frühgeburtengruppe war erwartungsgemäß der höchste Analgetikaverbrauch nachzuweisen (durchschnittlich 10,76%). Davon waren 11,3% hypotrophe, 12,4% eutrophe und 8,6% hypertrophe zu frühgeborene Kinder. Die verneinte Analgetikaeinnahme in der Gruppe der übertragenen Schwangerschaften ist nicht nachvollziehbar und muss deshalb als zufällig betrachtet werden. Diese Daten sind einzigartig. Es existiert keine Studie, die die Beziehung zwischen Analgetikakonsum in der Schwangerschaft und kompletter somatischer Neugeborenenklassifikation bisher untersucht hat.

Die Beurteilung der Analgetikaeinnahme nach mütterlichem Alter ergab in der Kontrollgruppe einen abfallenden Verbrauch, je älter die Schwangere war (8,5%; 6,1%; 5,4%). In der exponierten Gruppe war der Verbrauch U-förmig: (8,1%; 11,6%; 9,4%). Wir fanden einen starken steten Anstieg der Analgetikaeinnahme mit steigendem BMI der Mutter. Wenn man exponierte Gruppe und Kontrollgruppe zusammenfasst, so nahmen 12,3% der untergewichtigen Frauen ($\text{BMI} \leq 18,48$), 14,4% der normalgewichtigen Frauen (BMI zwischen 18,50 – 24,99), 20,9% der leicht übergewichtigen Frauen (BMI zwischen 25,00 – 29,99) und 28,4 % der stark adipösen Frauen ($\text{BMI} \geq 30,00$) Analgetika ein. In der Einzelbetrachtung der exponierten Gruppe war diese Tendenz auch so darstellbar (8,3%; 8,6%; 12,3%; 20,5%).

KAPLON-CIESLICKA *et al.* (2014) haben in einer Studie bei 186 Typ 2-Diabetikern nachgewiesen, dass höherer BMI und jüngeres Alter zu einer verminderten ASS-Wirkung führen. Das gleiche Ergebnis haben Torres *et al.* 2015 bei 244 Patienten postoperativ nach Cholezystektomie beobachtet. Es bestand eine positive Korrelation zwischen steigendem BMI und Analgetikaverbrauch. Ebenso haben THOMAZEAU *et al.* (2014) an 52 orthopädischen Patienten nachgewiesen,

dass adipöse Patienten mehr unter Schmerzen leiden, Schmerzlinderung schwieriger zu erreichen ist und die Analgetika stärker dosiert sein müssen. Dagegen haben VISCUSI *et al.* (2016) in einer Kohorte von 1.403 chirurgischer Patienten die Wirkung von Fentanyl-Pflaster postoperativ anhand einer Schmerzskala analysiert und keinen Unterschied bezüglich des BMI gefunden. Diese variablen Literaturangaben bedürfen weiterer Studien.

Das einzigartige in unserer Arbeit war die Erfragung sämtlicher Analgetika. Dabei war die komplette Palette von Analgetikaeinnahmen möglich: von Paracetamol über ASS, Nichtsteroidale Antiphlogistika (Synonym NSAID), wie Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin aber auch Pyrazolonverbindungen, wie Metamizol sowie Spasmoanalgetika (Pethidin [Dolantin]), welche vor allem in der Geburtsphase eingesetzt werden bis zu Opioiden wie Tramadol. Da in die Erfassung das gesamte Spektrum oben genannter Präparate mit eingeht und das Einsatzgebiet der Analgetika sehr breit ist, kann man mit den derzeitigen Daten nur wenig Rückschlüsse auf Häufigkeiten der einzelnen Präparate, Indikationen zur Analgetikaeinnahme oder Zeitpunkt der Einnahme, Akutmedikation oder Dauereinnahme ziehen. Auch Angaben zu möglichen Kombinationen von schmerzlindernden Medikamenten sind nicht möglich. Die Parität konnte in der Beurteilung nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren muss in dieser Medikamentenart berücksichtigt werden, dass ein großer Anteil nicht-rezeptpflichtige Analgetika sind und damit von der Patientin selbst verordnet.

In der zahlreichen vorhandenen Literatur werden – im Unterschied zu unserer Arbeit – Untersuchungen zu einzelnen Analgetika bzw. wenigen Analgetikakombinationen unternommen. In einer Kohortenstudie von LIND wurden 2.500 Schwangere zwischen 2010 und 2012 befragt, ob sie bis zur 28. SSW Paracetamol und/oder NSAR eingenommen haben. Im Ergebnis gaben 40% Paracetamol und 4,4% NSAR an (LIND *et al.* 2017). Dagegen wurden in einer Kohortenstudie 1.763 schwangere Frauen im Alter zwischen 21 und 45 Jahren aus den USA und Kanada zwischen Juni 2013 und September 2015 befragt, ob sie im letzten zurückliegenden Schwangerschaftsmonat eines der folgenden Medikamente (Naproxen, Paracetamol, Aspirin oder Ibuprofen) eingenommen hatten. Insgesamt bejahten 73% der Schwangeren die Einnahme eines oben genannten schmerzlindernden Medikamentes im letzten Schwangerschaftsmonat. Nur 4,2% gaben eine Opioideinnahme an (MCINERNEY *et al.* 2017).

In einer Fragebogenstudie von 90.417 norwegischen Schwangeren, konnte ermittelt werden, dass 6.511 Frauen ein NSAR-Analgetikum eingenommen hatten, dass entsprach 7,2% der Schwangeren. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Ibuprofen oder Diclofenac im 2. Trimester signifikant assoziiert war mit einem erhöhten Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht, jedoch keine Assoziation mit angeborenen Fehlbildungen (NEZVALOVA-HENRIKSEN *et al.* 2013).

4.5.5 Antihypertensiva

In unserer Datenauswertung nahmen insgesamt 14,9 % der Schwangeren Antihypertensiva ein. Damit wurden wesentlich mehr Schwangere mit Antihypertensiva behandelt, als in der Fachliteratur durchschnittlich beschrieben. Hypertensive Erkrankungen treten in 5 – 10% aller Schwangerschaften auf, tragen bis zu einem Viertel zu der perinatalen Mortalität bei und stehen in Europa an 1. bis 2. Stelle der mütterlichen Todesursachen. Dabei beträgt der Anteil der Präeklampsie in Europa 2%, der der Eklampsie 0,03 – 0,1% (RATH *et al.* 1998). 10 – 15% aller maternalen Todesfälle stehen in Zusammenhang mit einer Präeklampsie/Eklampsie, weltweit ist sie für mindestens 70.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich (LO *et al.* 2013). Auch heute noch sind in Europa > 90% der maternalen Todesfälle durch Präeklampsie/Eklampsie potentiell durch adäquate Diagnostik und Therapie vermeidbar. Es kann also daraus geschlussfolgert werden, dass in naher Zukunft der Einsatz von Antihypertensiva steigen wird.

Zu unterscheiden sind nach aktuellen Leitlinien 6 für die Schwangerschaft relevante Bluthochdruckformen:

1. Schwangerschaftshypertonus
2. Präeklampsie (früher Gestose)
3. Eklampsie
4. HELLP-Syndrom
5. chronisch arterieller Hypertonus, also präexistenter
6. Pfropfhypertonus (früher Pfropfgestose)

In dieser Erhebung wurde nicht unterschieden, welche Hochdruckform die Indikation zur Therapie darstellte. Auf Grund der unterschiedlichen Pathophysiologie und des unterschiedlichen Risikoprofils für Mutter und Kind wird zwischen früher (early-onset – Manifestation < 34. SSW) und später (late-onset) Präeklampsie unterschieden. Es gibt bisher keinen zugelassenen Test zur Früherkennung der Präeklampsie. Es werden anamnestic Angaben, welche mit einer Risikoerhöhung einhergehen, der mütterliche arterielle Blutdruck, Urintestungen auf Protein erfasst. Zusätzlich können biochemische Marker (wie PAPP-A und PGF) bestimmt werden sowie dopplersonographische Untersuchungen des fetomaternalen Gefäßsystems durchgeführt werden. Hier wird insbesondere ein Notch (postsystolische Inzisur) der A. uterina als prädiktiver Wert für die Entstehung der Präeklampsie bestimmt.

Zur Zeit wird in Deutschland die Substitution spätestens bis 16. SSW beginnend und maximal bis 37. SSW von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) mit 100 mg/d bei Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen (BUJOLD *et al.* 2010). Laut ROBERGE (2012) senkt diese Therapie signifikant das Risiko für eine Präeklampsie vor der 37. SSW. BUJOLD *et al.* (2009) hatten 3 Jahre vorher nachgewiesen, dass das nicht mehr in Terminnähe zutrifft. Zu den Risikofaktoren

zählen: Antiphospholipid-Syndrom, Z.n. Präeklampsie, arterieller Hypertonus, Body-Mass-Index > 30,00, vorbestehender Diabetes mellitus (CUNDY *et al.* 2002, EKBOM *et al.* 2000), HIILESMAA, SIBAI 2000), familiäre Belastung, vorbestehende Nierenerkrankung, Erstparität, Alter > 40 Jahre, chronische Hypertonie, Autoimmunerkrankungen, Ethnizität (afroamerikanisch), schwangerschafts-assoziierte Risikofaktoren: persistierendes bilaterales Notching/ erhöhter PI/RI der Aa. uterinae > 24. SSW, Mehrlingsschwangerschaft, IVF, Gestationsdiabetes, Z.n. Präeklampsie.

Es gab in unserer Datenerhebung keine grundlegenden neuen Erkenntnisse. Die beiden oben genannten Risikofaktoren: erhöhter BMI der Mutter und zunehmendes Alter der Mutter wurden in unserer Datenerhebung aber sehr deutlich bestätigt. So nahmen Mütter mit BMI $\leq 18,49$ 7,6% Antihypertensiva ein, bei einem BMI zwischen 18,50 – 24,99 10,3% Antihypertensiva ein, bei einem BMI zwischen 25,00 – 29,99 18,2% und ab einem BMI $\geq 30,00$ 43% Antihypertensiva ein. Bei Einzelbetrachtung der beiden Kohorten ist dieser Trend ebenso darstellbar (Tab. 6).

Tab 6 Antihypertensiva-Einnahme nach dem BMI der Mutter

BMI der Mutter	$\leq 18,49$		18,50 – 24,99		25,00 – 29,99		$\geq 30,00$	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Exponierte Gruppe	10	7,6	93	9,3	43	16,5	60	35,1
Kontrollgruppe	0	0,0	10	1,0	5	1,7	12	7,9
gesamt	10	7,6	103	10,3	48	18,2	72	43,0

Bei der Auswertung der Daten nach dem Alter der Mutter fiel ebenso ein deutlicher Mehrverbrauch an Antihypertensiva mit zunehmendem mütterlichen Alter auf. So nahmen Mütter im Alter ≤ 24 Jahren in 9,7 % der Schwangerschaften Antihypertensiva ein, im Alter zwischen 25 – 35 Jahre 13,2% der Schwangerschaften Antihypertensiva ein und ab einem Alter von 36 Jahren fast ein Viertel aller Schwangeren (24,9%). In der Einzelbetrachtung der beiden Kohorten war dieses Ergebnis ebenso darstellbar (Tab. 7).

Tab 7 Antihypertensiva-Einnahme nach dem Alter der Mutter

Alter der Mutter	≤ 24 Jahre		25 – 35 Jahre		≥ 36 Jahre	
	n	%	n	%	n	%
Exponierte Gruppe	27	8,1	118	12,1	61	22,0
Kontrollgruppe	4	1,6	16	1,1	8	2,9
gesamt	31	9,7	134	13,2	69	24,9

Zu den ersten, nicht unumstrittenen, Therapiemaßnahmen gehört die körperliche Schonung. Nach Diagnosefeststellung soll sich die Schwangere wöchentlich beim Frauenarzt zur Blutdruckkontrolle, zur Kontrolle des KG, des Urins sowie zu Untersuchungen des Feten mit fetaler Biometrie einschließlich der fetomaternaler Dopplersonographie und zum CTG vorstellen. Die Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte in einer Klinik durchgeführt werden. Mit Beginn jeder antihypertensiven Therapie kann eine abrupte Blutdrucksenkung auftreten, die eine akute Verschlechterung der uteroplazentaren Perfusion und schwerwiegende Komplikationen für den Feten zur Folge haben kann (BRIESE *et al.* 2010). Die Medikamentensubstitution wird hinsichtlich der fetalen Entwicklung weiterhin problematisch beurteilt und dient v.a. der Vermeidung mütterlicher zerebro- und kardiovaskulärer Komplikationen. Sie sollte erst bei RR-Werten ab 160/100 mmHg begonnen werden, da ansonsten Hinweise bestehen, dass bei zu vorherigem Therapiebeginn das Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung besteht (VON DADELSZEN 2014, TABACOVA *et al.* 2003).

Ein Nutzen für die fetale Entwicklung und somit eine Verbesserung der kindlichen Prognose durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bei der Wahl des Antihypertensivums sind mögliche Auswirkungen auf die fetale Entwicklung zu berücksichtigen. Alpha-Methyldopa ist Mittel der 1. Wahl, daneben können noch Nifedipin, Verapamil und selektive-1-Rezeptor-Blocker, wie Metoprolol und Dihydralazin eingesetzt werden (HOUTZAGER *et al.* 2006, MAGEE *et al.* 2003, SCHULZ *et al.* 2001, HOULIHAN *et al.* 2004). Kalzium-Kanal-Blocker sind grundsätzlich anwendbar. Allerdings bestehen keine ausreichenden Langzeiterfahrungen, insbesondere auf die weitere Entwicklung der Kinder.

Neueste Studien zeigten eine unauffällige kindliche Entwicklung in einem follow-up von 1,5 bis 12 Jahren. ACE-Hemmer sind in der Schwangerschaft (Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, neonatale Niereninsuffizienz und fetaler Tod) kontraindiziert (TABACOVA 2005). Der Effekt einer Therapie mit AT1-Rezeptorantagonisten während der Schwangerschaft ist unbekannt, jedoch sind ähnliche Auswirkungen wie bei ACE-Hemmer-Einnahme zu erwarten (SCHAEFER *et al.* 2003).

Die Entbindung stellt bei der Präeklampsie die einzige kausale Therapie der Schwangeren dar. Deshalb hängt die Entscheidung wesentlich vom Schwangerschaftsalter ab. Eine Prolongation der Schwangerschaft hat das Ziel, eine Frühgeburt zu vermeiden. Ab der vollendeten 34. SSW sollte jede Patientin mit schwerer Präeklampsie oder bei Vorliegen einer schweren fetalen Wachstumsrestriktion < 5. Perzentile und gleichzeitig pathologischer fetaler oder fetoplazentarer Blutströmung, wie einem Zero- oder Reverse-Flow in der A. umbilicalis möglichst bald entbunden werden. Laut einer Datenanalyse von BACKES (2009) ist bei milder Präeklampsie bzw. schwangerschaftsinduzierter Hypertonie eine Verlängerung der Schwangerschaft bis 37. SSW hinaus zu überlegen, um die erhöhte Morbidität und Mortalität der späten Frühgeborenen zu senken (BACKES *et al.* 2009).

Auf der anderen Seite muss das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes mit bedacht werden, welches bei einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus erhöht ist. Bei „normalen“ Schwangerschaften liegt es bei 3/1000 und bei milden Präeklampsien liegt es bei 9/1000, bei schweren Präeklampsien bei 21/1000 (SIMPSON 2002). Die neonatale Komplikationsrate steigt mit dem Ausmaß der fetalen Wachstumsrestriktion (besonders < 10. Perzentile). Besonders Frauen mit schwerer Präeklampsie haben gewichtsretardierte Kinder (> 12% gegenüber gesunden Frauen). Bei milden Präeklampsien ist eine signifikante fetale Gewichtsreduktion nicht zu beobachten. In zahlreichen Veröffentlichungen wurde bereits der Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie bei Schwangeren und einer erhöhten Rate an SGA-Kindern dargestellt (ALLEN *et al.* 2004, SU *et al.* 2013, HAYES *et al.* 2014, SPRINIVAS *et al.* 2009, GROOM *et al.* 2007). CATOV *et al.* (2008) ermittelten in ihrer Publikation die maternale Hypertonie als wichtigen Risikofaktor für die Geburt eines hypotrophen Frühgeborenen (5,5-fach erhöhtes Risiko), unabhängig von anderen Faktoren, wie BMI oder Alter der Mutter.

Bei Erkrankungen zwischen 24+0 und 33+6 SSW sollte die Behandlung in einem Perinatalzentrum erfolgen, um eine optimale Versorgung des zu früh geborenen Kindes zu gewährleisten. Die Schwangerschaft sollte so lange wie möglich protahiert werden, da jeder Tag, den das Kind in utero verbringt mit klaren Vorteilen für das Kind verbunden ist, bei der Mutter jedoch kaum negative Auswirkungen auftreten. Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung fällt aus fetaler Ursache, wenn die Wachstumsrestriktion < 5. Perzentile und zusätzlich hochpathologische Dopplerwerte vorliegen (MARSAL 2009, SCHLEMBACH 2012).

Die Abschätzung des Risikos und des möglichen Vorteils eines abwartenden Verhaltens muss ständig neu unter Berücksichtigung aller maternalen und fetalen Veränderungen erfolgen. Das daraus logisch gehäufte Auftreten von Frühgeburten ist auch in unserer Studie überdeutlich zu erkennen. So waren insgesamt 64,6 % aller zu früh geborenen Kinder intrauterin einem Antihypertensivum ausgesetzt. Dies ist auch in anderen Studien dargestellt worden. ZHANG *et al.* (2007) untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und dem Auftreten von Frühgeburten. Es wurden dabei die systolische und diastolische RR-Differenz aus Werten im 2. Trimenon und Werten im 3. Trimenon gebildet. Lag diese Differenz systolisch > 30 mmHg und diastolisch > 15 mmHg, so war das Frühgeburtsrisiko zweibis dreimal so hoch. Bei Auftreten der Erkrankung \leq 24. SSW ist mit erheblicher maternaler und perinataler Morbidität und Mortalität zurechnen (BOMBRYN *et al.* 2008). Die Entscheidung über die Fortsetzung der Schwangerschaft ist dann individuell mit den Eltern zu treffen.

Die intrauterine Mangelentwicklung ist für die hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft charakteristisch (SGA, SFGA, IUGR) [CUNNINGHAM *et al.* 2001]. Wenn man detailliert die Ergebnisse in der exponierten Gruppe untersucht, waren die hypotroph zu früh geborenen

Kinder mit 40,3% am häufigsten Antihypertensiva intrauterin ausgesetzt, gefolgt von den eutroph zu frühgeborenen Kindern mit 12,9%. Dann folgen die hypertroph zu frühgeborenen Kinder mit 11,4%. 7,5% waren hypotroph am Termin geboren (Tab.8).

Tab 8 Antihypertensiva-Einnahme nach somatischer Neugeborenenklassifikation **[exponierte Gruppe]**

[1] hypotroph frühgeboren		[2] hypotroph am Termin geboren		[3] hypotroph übertragen		[4] eutroph frühgeboren		[5] hypertroph frühgeboren	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
50	40,3	43	7,5	0	0,0	105	12,9	8	11,4

Differenziert muss sicherlich der 11,4%-ige Anteil von hypertroph zu früh geborenen Kindern betrachtet werden. Es kann sicherlich diskutiert werden, ob Begleiterkrankungen ursächlich an dem erhöhten Gewicht des Kindes verantwortlich sind, wie der Diabetes mellitus. Lediglich 1,8% sind mit unauffälligem Gewicht termingerecht geboren und 2,4% der Schwangerschaften sind über den Termin nicht leitlinienkonform geführt worden (Tab. 9).

Tab 9 Antihypertensiva-Einnahme nach somatischer Neugeborenenklassifikation **[Kontrollgruppe]**

[5] eutroph am Termin geboren		[6] eutroph übertragen		[7] hypertroph am Termin geboren		[8] hypertroph übertragen	
n	%	n	%	n	%	n	%
24	1,8	0	0,0	4	2,4	0	0,0

Sehr negativ überraschend war der sehr hohe Anteil an Frühgeburten (64,6%) und hypotrophen Neugeborenen 47,8%) trotz antihypertensiver Therapie. Hier fehlen Angaben zu Komorbiditäten, der Art des eingesetzten Antihypertensivums und Daten, ob die Blutdruckwerte im Zielbereich lagen. Hier wären weitere Studien nötig.

4.5.6. Antibiotika

Antibiotika werden in der Schwangerschaft wegen verschiedener Infektionen, v.a. im Urogenitalbereich und im Respirationstrakt und bei drohender Frühgeburt eingesetzt. Zum Einsatz kamen die zugelassenen Wirkgruppen, wie Penicilline, Cephalosporine und Makrolide und Metronidazol, überraschend aber auch in der Schwangerschaft kontraindizierte Medikamente, wie Doxycyclin.

Es nahmen Mütter in der exponierten Gruppe mit 12,4% mehr Antibiotika ein als Mütter in der Kontrollgruppe (8,8%). Anhand oben genannter Einsatzgebiete verwundert nicht, dass Mütter in der exponierten Gruppe mit zu früh geborenen und/oder hypotrophen Kindern signifikant mehr Antibiotika einnahmen. Schwangere, bei denen die Schwangerschaft mit einer Frühgeburt endete, nahmen mit 44,0% deutlich mehr Antibiotika ein (Tab 10), als alle anderen Gruppen nach somatischer Klassifikation.

Tab 10 Antibiotika-Einsatz bei Müttern mit Frühgeborenen

[1] hypotroph frühgeboren		[4] eutroph frühgeboren		[7] hypertroph übertragen		gesamt frühgeboren	
n	%	n	%	n	%	n	%
16	12,9	125	15,4	11	15,7	152	44,0

Schwangere mit nachfolgender Entbindung von einem hypotrophen Neugeborenen nahmen 26,6% Antibiotika ein. (Tab. 11), Schwangere mit nachfolgender Entbindung von einem eutrophen Neugeborenen nahmen insgesamt 30,2% Antibiotika ein (Tab 12) und Schwangere mit nach folgender Entbindung eines hypertrophen Neugeborenen substituierten Antibiotika in 23,5% (Tab 13). Ein ähnliches Ergebnis hatte POULSEN (2017) in einer Untersuchung von 8.793 Schwangeren aus Pennsylvania zwischen 2006 und 2012, welche Antibiotika einnahmen. Diese Medikamentensubstitution hatte keinen Einfluss auf den kindlichen BMI (POULSEN *et al.* 2017). Demgegenüber ermittelten MUELLER *et al.* 2014 bei 727 Schwangeren aus Manhattan bei einer Antibiotikaeinnahme im 2. und 3. Trimester eine Erhöhung des kindlichen BMI bis zum 7. Lebensjahr.

Tab 11 Antibiotika-Einsatz bei Müttern mit hypotrophen Neugeborenen

[1] hypotroph frühgeboren		[2] hypotroph am Termin geboren		[3] hypotroph übertragen		gesamt hypotroph	
n	%	n	%	n	%	n	%
16	12,9	44	7,7	1	20,0	61	26,6

Tab 12 Antibiotika-Einsatz bei Müttern mit eutrophen Neugeborenen

[4] eutroph frühgeboren		[5] eutroph am Termin geboren		[6] eutroph übertragen		gesamt eutroph	
n	%	n	%	n	%	n	%
125	15,4	117	8,9	1	5,9	243	30,2

Tab 13 Antibiotika-Einsatz bei Müttern mit hypertrophen Neugeborenen

[7] hypertroph frühgeboren		[8] hypertroph am Termin geboren		[9] hypertroph übertragen		gesamt übertragen	
n	%	n	%	n	%	n	%
11	15,7	13	7,8	0	0,0	26	23,5

Wie bereits in einem Vorkapitel erwähnt, handelt es sich bei der Genese der Frühgeburt um ein komplexes multimodales Geschehen, wobei verschiedene Mechanismen ineinander greifen können (SCHNEIDER 2000 und 2004, GARNIER 2008, BALTZER 2004). Zu den klassischen Symptomen der Frühgeburt gehören vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung und die Zervixinsuffizienz. Aus pathophysiologischer Sicht entsteht die Frühgeburtlichkeit durch die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen, welche die Produktion Corticotropine releasing Hormon (CRH) an der Grenze zwischen Eihäuten und Plazenta , vor allem aber am isthmozervikalen Übergang anregt. Zusätzlich wird die Freisetzung von CRH hormonell durch Stresshormone und Cortisol, sowie durch Hypoxie angeregt. CRH aktiviert die Prostaglandinsynthese, Oxytocin-, Endothelin- und Proteasenfreisetzung.

All das bewirkt:

- Aufweichung der Zervix durch eine prostaglandininduzierte Proteolyse mit Kollagenabbau und Wassereinlagerung
- Ab- und Umbauvorgänge der Eihäute insbesondere im Bereich den inneren Muttermundes mit Reduzierung der Reißfestigkeit, was zum vorzeitigen Blasensprung führen kann
- Oxytocininduzierte Zunahme der Myometriumkontraktilität mit Registrierung vorzeitiger Wehentätigkeit.

Wie bereits oben erläutert spielen ascendierende Infektionen eine dominierende Rolle, aber auch deszendierende und systemische Infektionen. Weitere Triggermechanismen sind hinreichend bekannt und haben auf die Indikation zur Antibiotikatherapie keinen Einfluss, sodass hier auf die Erörterung verzichtet wird.

Neben der Auslösung der vorzeitigen Wehentätigkeit kommt der ascendierenden Infektion des unteren Genitaltraktes auch Bedeutung für die Auslösung eines vorzeitigen Blasensprunges zu. Da das physiologische Vorkommen von Bakterien im unteren Genitaltrakt alleine nicht die Eihäute schädigt, geht man davon aus, dass die mütterliche Immunreaktion auf die Bakterien der entscheidende Aspekt in der Pathogenese des vorzeitigen Blasensprunges spielt. Da man diese nicht im Voraus beurteilen kann, gilt heute die antibiotische Prophylaxe im Rahmen der Frühgeburtstherapie mit Penicillinen als Standard. Auch in einer aktuelleren Arbeit (SEELBACH-GOEBEL *et al.* 2013) konnte dieser kausale Zusammenhang in mindestens 25% nachgewiesen werden, besonders bei frühem Gestationsalter. Bei vorzeitigem Blasensprung konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen (GASPAROVIC *et al.* 2014) der antibiotische Nutzen mit Prolongation der Schwangerschaft und besserem fetalen Outcome verifiziert werden. Der Effekt bei alleiniger vorzeitiger Wehentätigkeit ist in der Arbeit von Seelbach-Goebel umstritten. Als weitere Komplikationen sind ein gehäuftes Auftreten von Endometriditen puerperalis und Wundinfektionen, insbesondere nach Sectio, zu registrieren (VARMA *et al.* 2006, SWIDSINSKI *et al.* 2013, SIMHAN *et al.* 2005).

Diese Erkenntnisse als auch die hohe Inzidenz hatten zur Folge, dass immer wieder diskutiert wird, ob ein Screening auf bakterielle Vaginose und nachfolgender antibiotischer Therapie zur Sekundärprophylaxe der Frühgeburt bei asymptomatischen Schwangeren erfolgen sollte. Dabei wird empfohlen, den vaginalen pH-Wert zu ermitteln. Ist dieser $> 4,7$, gilt das als Hinweis auf bakterielle Vaginose. Der Benefit konnte sowohl bei Frauen ohne Risikoanamnese im Hinblick auf Z.n. Frühgeburt (HOYME *et al.* 2005, KISS *et al.* 2004, LAMONT 2003, UGWUMADU *et al.*) als auch bei Schwangeren mit Z.n. Frühgeburt (KOUMANS *et al.* 2002, THINKHAMROP *et al.* 2002) nachgewiesen werden. Das Screening hat sich trotz mehrerer weiterer Studien (HOYME *et al.* 2000, SALING *et al.* 1994) aufgrund der Kosten-Nutzen-Analysen und der möglichen methodischen Umsetzung bis heute nicht durchgesetzt. In Europa beträgt die Prävalenz in der Schwangerschaft zwischen 7 und 22% (DESSEAUVE *et al.* 2012, KISS *et al.* 2004, HOYME *et al.* 2003).

Psychosozialer Stress ist ein signifikanter Risikofaktor für die bakterielle Vaginose (NANSEL *et al.* 2006). Inzwischen liegen zahlreiche Behandlungsstudien der bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft vor (LAMONT *et al.* 2003, LEITICH *et al.* 2003). Es kamen zum Einsatz Metronidazol (ab 2. Trimenon) systemisch 2x 500 mg oral/d/ 7 Tage lang oder lokal 500 – 1000 mg vaginal über 7 Tage. Auch gibt es Daten zur systemischen Therapie mit Clindamycin 2x 300mg/Tag oral/7 Tage oder lokal über 7 Tage 5 g 2%-ige Clindamycincreme (VARMA *et al.* 2006, KISS *et al.* 2004, HOYME *et al.* 2000). Auch Dequaliniumchlorid 10 mg Vaginaltabletten für 6 Tage (WEISSENBACHER *et al.* 2011) können verabreicht werden. Einige Studien sprechen dafür, dass die Behandlung bei Hochrisikopatienten nur dann effektiv ist, wenn sie systemisch erfolgt (LEITICH *et al.* 2003).

Im Gegensatz dazu hat sich seit 1995 ein Screening auf Chlamydia trachomatis etabliert. Die Behandlung erfolgt mit Clindamycin lokal, alternativ lokal mit Metronidazol. Beim Auftreten eines Rezidives oder Zeichen der Frühgeburtlichkeit werden ab 2. Trimenon eine Kombination aus Metronidazol und Erythromycin systemisch eingesetzt. In einer aktuellen Arbeit (HILL *et al.* 2015), bei der 1.120 Schwangere einbezogen wurden, konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Infektion mit Gonorrhoe oder Chlamydien und vorzeitigem Blattsprung oder vorzeitigem Wehen nachgewiesen werden. Beide Medikamente wurden von den Schwangeren mitangegeben.

Durch hormonelle Einflüsse entstehen in der Schwangerschaft anatomische und physiologische Veränderungen der Niere und der harnableitenden Wege. Die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate nehmen deutlich zu. Die resultierende Urinverdünnung führt zur Reduzierung infektionshemmender Substanzen. Die Dilatation aller Harnhohlorgane als auch die geänderte Immunologie in der Schwangerschaft sind mit gehäuftten Infektionen verbunden (asymptomatische in 4 – 7% aller Schwangeren und symptomatische bei 1 – 2% aller Schwan-

geren) (PASTORE *et al.* 1999). Die Neubesiedelung liegt am häufigsten zwischen der 9. und 17. SSW. (HILL *et al.* 2005). Durch Aszension als auch Harnstau im Nierenbereich ist die Rate an Pyelonephritiden deutlich erhöht. Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge erfolgt seit 2007 alle 4 Wochen das Screening auf Eiweiß, Glukose und Sediment im Urin, nicht jedoch auf Bakterien. Die Teststreifen haben aber oft den Bakteriennachweis mit dabei. Dieser ist aber wenig sensibel (LUMBIGANON *et al.* 2002), sodass es Empfehlungen gibt, einmal in der Schwangerschaft, am besten im 1. Trimenon, eine Urinkultur durchzuführen. (NICOLLE *et al.* 2005, SANTOS *et al.* 2002). Der Therapieerfolg sollte dann wiederholt durch eine Urinkultur kontrolliert werden.

Es wurde gezeigt, dass durch rechtzeitige antibiotische Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie die Inzidenz von Frühgeburtenrate und Pyelonephritiden gesenkt werden konnte (CRAM *et al.* 2002, GONSALVES *et al.* 2002, SMALL 2001). Es gibt mehr als 10 Studien, die eine gehäufte Harnwegsinfektionen mit dem vermehrten Auftreten von Präeklampsie verbinden (CONDE-AGUDELO *et al.* 2008). Allerdings ergab sich eine relativ hohe Heterogenität der Studienergebnisse. Manche Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Harnwegsinfektion und einem erhöhtem Risiko für eine Präeklampsie detektieren. Aus der Literatur ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass eine Bakteriurie während der Schwangerschaft mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500 g), Frühgeburtslichkeit (< 37 . Woche), und erhöhter Kindersterblichkeit assoziiert sein könnte. Etwa 30% der bakteriurischen Frauen entwickeln eine Pyelonephritis während der Schwangerschaft. Nach einer Metaanalyse verringert die antibiotische Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie das Risiko der Entstehung einer Pyelonephritis um 77%, führt zu einer Reduktion des zu geringen Geburtsgewichtes um den Faktor 0,66, jedoch nicht zu einer Reduktion der Frühgeburtslichkeit (SMALL *et al.* 2008). Die Therapie erfolgt mit zugelassenen Präparaten aus folgenden Wirkstoffgruppen: Penicillinderivate (Aminopenicilline), Cephalosporine (z.B. Cefalexin) oder Fosfomycintrometamol.

Bezüglich des Alters der Mutter war der Antibiotikakonsum sowohl in der exponierten als auch in der Kontrollgruppe U-förmig. Es substituierten die jungen Frauen ≤ 24 Jahre am häufigsten Antibiotika. Wenn man den mütterlichen BMI betrachtet, so war der Antibiotikakonsum sowohl in der exponierten als auch in der Kontrollgruppe U-förmig. Es waren Kinder aus der exponierten Gruppe, bei denen die Mutter in der Schwangerschaft untergewichtig war ($\text{BMI} \leq 18,49$), exorbitant viel Antibiotika ausgesetzt (85,0%). Es existiert in der vorhandenen Literatur bisher wiederum keine Studie über die gesamten Antibiotikatherapien. Ein retrospektive Kohortenstudie von ALVAREZA *et al.* 2016 wies bei 2.045 Schwangeren eine Besiedelung mit β -Streptokokken in 25% nach, wobei es einen signifikanten Anstieg der bakteriellen Besiedelung mit Zunahme des mütterlichen BMI gab.

In der Schwangerschaft werden länger dauernde und höher dosierte Therapieregime empfohlen, für die Bevorzugung eines Therapieregimes fehlt aber die Evidenz, da es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Heilung, Rezidiv, Frühgeburt gab (VAZQUEZ AND VILLAR 2003). Die Antibiotikatherapie ist in den westlichen Ländern weit verbreitet. Sie sollte jedoch stets kritisch und in dem kleinstmöglichen Spektrum eingesetzt werden, da sie zwar einen nachgewiesenen hohen therapeutischen Nutzen, jedoch auch nachteilige Folgen für Mutter und Kind haben kann, indem das bakterielle Mikroklima dauernd verändert sein kann (KUPERMAN *et al.* 2016). Hierzu sind dringend weitere Studien nötig, um die zu behandelnden Risikogruppen zu reduzieren und unnötige Antibiotikatherapien zu vermeiden.

4.5.7. Fazit

Folgende zentrale Erkenntnisse lassen sich aus den Ergebnissen ableiten:

1. Die Gesamtpräparateinnahme bei allen schwangeren Frauen war sehr häufig und lag über 83%. Es konnte jedoch kein relevanter Unterschied zwischen der exponierten und der Kontrollgruppe (83,4% vs. 83,6%) festgestellt werden.
2. Deutliche Unterschiede ergaben sich bei der Anzahl der einzelnen Medikamente zwischen der exponierten Studiengruppe und der Kontrollgruppe. So waren die ungeborenen Kinder der exponierten Gruppe durchschnittlich 2,68 und die ungeborenen Kinder der Kontrollgruppe 2,56 Medikamenten ausgesetzt. Innerhalb der exponierten Gruppe erhielten 86,33% der Mütter zu früh geborener Kinder und 78,07% der Mütter hypotropher Kinder Medikamente. Am häufigsten waren die hypotroph zu früh geborenen Kinder mit 93,5%, also 3,28 Medikamenten pro Kind ausgesetzt.
3. Die prozentuale Medikamenteneinnahme stieg mit dem Alter der Mutter sowohl in der exponierten als auch in der Kontrollgruppe. Wenn man die Art der substituierten Medikamente analysiert, so waren es vor allem Präparate zur Behandlung von Erkrankungen des metabolischen Syndroms, die am häufigsten eingesetzt wurden.
4. Auf Grundlage des mütterlichen BMI nahmen die untergewichtigen ($\text{BMI} \leq 18,49$) und die stark übergewichtigen Frauen ($\geq 30,00$) der exponierten Gruppe am meisten Medikamente in graviditate ein.
5. Antidiabetika wurden in der exponierten Gruppe mehr als in der Kontrollgruppe eingesetzt. Ein Zusammenhang mit der höheren Prävalenz von Diabetes mellitus bei höherem BMI der Mütter als auch mit höherem mütterlichen Alter spielt in diesem Kontext eine erklärende Rolle.
6. Antiepileptika kamen in unserer Datenerhebung insgesamt deutlich weniger häufig zum Einsatz als dies in der bisher existierenden Literatur (0,5 – 1,0%) beschrieben ist. Dies betrifft in nahezu gleicher Weise sowohl die exponierte (0,2%) als auch die Kontrollgruppe (0,3%).
7. Antihypertensiva wurden dagegen wesentlich häufiger verabreicht (14,9%), als es der wissenschaftlichen Literatur (5 – 10%) bisher zu entnehmen ist. Steigender mütterlicher BMI als auch steigendes mütterliches Alter korrelierten mit steigendem Einsatz von Antihypertensiva. Besonders hoch war der Prozentsatz der zu früh geborenen Kinder (64,6%) und der hypotroph geborenen Kinder (47,8%), welche Antihypertensiva ausgesetzt waren.

8. Die in den Mutterschaftsrichtlinien empfohlene durchgreifende Substitutionsrate von Folsäure während der Schwangerschaft/perikonzeptionell wurde in beiden Gruppen (exponierte Gruppe 57,5%, Kontrollgruppe 60,3%) nicht annähernd erreicht.
9. Schilddrüsentherapeutika kamen in beiden Gruppen beachtenswert häufig, in 35,9% - exponierte Gruppe und 40,2% - Kontrollgruppe zum Einsatz. Steigender mütterlicher BMI als auch steigendes mütterliches Alter korrelierten mit der beobachteten Einnahmerate von Schilddrüsentherapeutika.
10. Der Analgetikaeinsatz unterschied sich deutlich zwischen der exponierten und der Kontrollgruppe (10,5% vs. 6,4%). Insgesamt stieg der Analgetikaeinsatz deutlich mit zunehmenden BMI der Mutter.

Die aufgezeigten Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen teilweise bisher bekannte Daten, zeigen aber auch wesentliche neue Erkenntnisse und können daher zusätzliche Anregungen geben, welche in der Pränatalmedizin und Geburtshilfe aufgegriffen und umgesetzt werden können. Besondere Beachtung sollte bei stetig steigendem Alter als auch steigendem BMI der Frauen mit Kinderwunsch und schwangeren Frauen auf die Prävention von metabolischen Erkrankungen, deren schnellere Diagnostik, besser präkonzeptionell, und kontinuierliche Therapieüberprüfung in der Schwangerschaft gelegt werden. Es wäre deshalb wünschenswert, aus den gewonnenen Erkenntnissen individuelle und engmaschige Überwachungsstrategien zu entwickeln. Dazu ist die umfangreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit des betreuenden Frauenarztes/der Frauenärztin, vor allem mit dem Hausarzt/der Hausärztin, aber auch Informationsgespräche mit einem vorhandenen Arbeitgeber anzustreben.

Ebenso sollten Frauen mit niedrigem BMI eine besondere Beachtung als Risikoschwangere finden. Aufgrund der relativ betrachtet niedrigen Einnahmerate von Folsäure trotz des nachgewiesenen medizinischen Benefits für den Embryo/Fetus wäre im Sinne eines Anreizsystems eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu diskutieren.

Anhand unserer Ergebnisse mit einer sehr hohen Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft lässt sich ein unkritischer Umgang mit Medikamenten in der Schwangerschaft vermuten. Andererseits könnte der im Vergleich niedrige Einsatz von Antiepileptika einen überkritischen und therapeutisch nicht adäquaten Einsatz vermuten. Da gerade Unterdosierungen einer adäquaten Krampfprophylaxe während der Schwangerschaft im Wege stehen, sind Anpassungen von Wirkspiegeln an die physiologischerweise veränderten Verhältnisse der Schwangeren vorzunehmen. Dabei handelt es sich, wenn nicht um Wirkstoffwechsel, in der Regel um Dosissteigerungen. Beides sollte in Überlegungen zur ausführlichen Aufklärung der Schwangeren münden, welche auch regelmäßig wiederholt werden sollte.

Zur Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen sind über die präsentierten Daten weitere Studien nötig. Dabei sollten innerhalb der Medikamentengruppen genauere Angaben erfasst werden. Im Besonderen gilt es u.a. zu untersuchen, welche Medikamente Selbstmedikation, welche ärztlich verordnet waren. Des Weiteren wären Datenerhebungen sinnvoll, welche angeben, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft das Präparat eingenommen wurde, ob das Medikament einmalig oder über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde und welche Wirkstoffe zeitgleich appliziert wurden, um auch Interaktionen zwischen den Medikamenten zu erfassen. Damit wären weitere Angaben möglich, welche Medikamenteneinnahmen zusätzliche Überwachungsmaßnahmen in der Schwangerschaft nach sich ziehen sollten, um gegebenenfalls Einfluss auf die Rate an Frühgeburten als auch an hypotrophen Neugeborenen zu nehmen.

5 Zusammenfassung

Die Überwachung und Versorgung von schwangeren Frauen hat sich in den vergangenen Jahren ständig differenziert. Dennoch konnte die Rate an Frühgeburten und hypotrophen Neugeborenen nicht gesenkt werden. In der vorgelegten Arbeit wollten wir analysieren, ob Zusammenhänge zwischen der mütterlichen Einnahme von bestimmten Medikamenten beziehungsweise Nahrungsergänzungsmitteln und der Somatik und dem Schwangerschaftsalter des ungeborenen Kindes unter Einbeziehung des mütterlichen BMI und Alters existieren.

Grundlage dieser Arbeit ist eine longitudinale Multizenterstudie, bei der insgesamt 3.082 Frauen im Zeitraum von Oktober 2006 – Juni 2008 an insgesamt 10 Kliniken in Deutschland anhand eines Erhebungsbogens unmittelbar postpartal bis zum 3.Tag nach Geburt zu verschiedenen Parametern der Mütter und der Neugeborenen befragt wurden. Daraus wurden zwei Kohorten nach somatischer Klassifikation und Schwangerschaftsdauer mit jeweils etwa 1.500 Kindern für die Studie aufgebaut. Es resultierten daraus eine exponierte und eine Kontrollgruppe. Zur exponierten Gruppe gehörten die Frühgeborenen und die hypotrophen Neugeborenen; in der Kontrollgruppe alle anderen Neugeborenen. Der Fokus der Befragung zu Daten der Mütter lag auf dem Medikamentenkonsum während der Schwangerschaft, dem Alter und dem BMI der Mütter. Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte von mir im Rechenzentrum der Universität Rostock mit dem Statistikprogramm SPSS.

Überraschenderweise war die *Gesamtpräparateeinnahme* sehr hoch und unterschied sich kaum zwischen exponierter (83,4%) und Kontrollgruppe (83,6%). Wenn man jedoch die Anzahl der einzelnen Medikamente je Mutter untersucht, so fanden wir einen Unterschied zwischen exponierter und Kontrollgruppe. In der exponierten Gruppe war das ungeborene Kind durchschnittlich 2,68 Medikamenten ausgesetzt, in der Kontrollgruppe nur 2,56 Medikamenten. Innerhalb der exponierten Gruppe erhielten 86,33% der zu frühgeborenen Kinder und 78,07% der hypotrophen Kinder intrauterin Medikamente. Das entsprach einer einzelnen Medikamentenbelastung von 2,94 vs. 2,80 pro Kind. Es bewahrheitete sich, dass mit Abstand die hypotroph zu frühgeborenen Kinder mit 93,5% am häufigsten Medikamenten während der Schwangerschaft ausgesetzt waren. Das kam 3,28 Medikamenten pro Kind gleich.

Es konnte gezeigt werden, dass die prozentuale Medikamenteneinnahme mit dem *Alter der Mutter* steigt. Diese Tendenz lässt sich sowohl in der exponierten (80,8%; 84,0%; 85,6%) als auch in der Kontrollgruppe (77,6%; 85,0%; 85,5%) beobachten. Analog dazu sieht die Anzahl der Medikamente pro Frau aus: exponierte Gruppe (2,44; 2,74; 2,83); Kontrollgruppe (2,36; 2,59; 2,68). Damit lag der höchste Medikamentenverbrauch bei den > 36-jährigen Müttern mit Kindern aus der exponierten Gruppe (85,6%; 2,83). Bei der Betrachtung der Art, der am meisten substituierten Medikamente, so sind es vor allem Medikamentengruppen, welche zur Therapie von Erkrankungen des metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Auf der Grundlage des *mütterlichen BMI* haben wir deutliche Unterschiede in der Anzahl der Medikamente pro Kind gefunden. Die untergewichtigen ($\text{BMI} \leq 18,49$) und die stark übergewichtigen ($\text{BMI} \geq 30,00$) Frauen aus der exponierten Gruppe nahmen die meisten Medikamente pro Kind ein (3,20 und 3,10). Besonders erwähnenswert ist der sehr hohe Einsatz von Antibiotika (85%) in der Gruppe der untergewichtigen Frauen ($\text{BMI} < 18,49$).

Unsere Daten Diabetes mellitus bestätigen bisher bekannte Erkenntnisse: generell vermehrte mütterliche Behandlungsnotwendigkeit in der exponierten Gruppe vs. Kontrollgruppe, wobei die Mütter mit hypertroph zu früh geborenen Kindern mit 12,9% am häufigsten *Antidiabetika* erhielten. Ebenso konnte die Tendenz der höheren Prävalenz des Diabetes mellitus mit steigendem Alter der Mutter dargestellt werden: exponierte Gruppe (0,9; 1,3; 5,4%), Kontrollgruppe (1,2; 2,1; 2,5%), ferner bestätigten wir die Tendenz der höheren Prävalenz des Diabetes mellitus mit steigendem BMI: exponierte Gruppe (0,0; 1,0; 2,7; 8,2%), Kontrollgruppe (0,0; 1,5; 2,7; 5,3%).

Der Einsatz der *Antiepiletika* war gegenüber der bekannten Prävalenz (0,5 – 1,0%) deutlich niedriger: exponierte Gruppe 0,2% und Kontrollgruppe 0,3%.

Analgetika wurden bei 8,45% der Patientinnen eingesetzt, wobei es einen deutlichen Unterschied zwischen exponierter (10,5%) und Kontrollgruppe (6,4%) gab. Dabei war in der Frühgeborenen-Gruppe der maximalste Analgetikaverbrauch (hypotroph 11,3%, eutroph 12,4%, hypertroph 8,6%) zu dokumentieren. Der Analgetikakonsum in der Kontrollgruppe sank mit zunehmenden Alter (8,5; 6,1; 5,4%), in der exponierten Gruppe war der Verbrauch U-förmig (8,1; 11,6; 9,4%). Der Analgetikaeinsatz stieg in beiden somatischen Neugeborenen-Gruppen zusammengefasst mit zunehmenden BMI der Mutter (12,3; 14,4; 20,9; 28,4%).

Antihypertensiva wurden deutlich mehr (14,9%) verabreicht, als in der bekannten Prävalenz der Schwangeren bekannt (5 – 10%). Der bisherige Wissenstand in Bezug auf mütterlichen BMI und Alter wurde untermauert. Steigender BMI der Mutter korreliert mit steigendem Prozentsatz von antihypertensiven Therapien (7,6; 10,3; 18,2; 43%) in beiden Kohorten zusammengefasst, als auch in der jeweiligen Einzelgruppe. Das gleiche gilt für steigendes mütterliches Alter (9,7; 13,2; 24,9%). Besonders eindrucksvoll war der hohe Prozentsatz an zu früh geborenen (64,6%), als auch hypotrophen Kindern (47,8%), welche intrauterin ein oder mehrere Antihypertensiva erhielten.

Die langjährige, in den Mutterschaftsrichtlinien festgeschriebene Empfehlung zur *Folsäure*-substitution wurde sowohl in der exponierten (57,5%) als auch Kontrollgruppe (60,3%) nicht annähernd erreicht. Wir fanden heraus, dass der prozentuale Anteil an Folsäureeinnahmen mit steigendem Alter der Mutter zunimmt. In der exponierten Gruppe: 48,8; 59,9; 59,6%, in der

Kontrollgruppe 51,4; 62,0; 63,4%. Aufgrund des nachgewiesenen positiven medizinischen Benefits für das fetale Outcome sollte eine eventuelle Kostenübernahme für die Steigerung der Einnahmerate für Folsäure diskutiert werden.

Ein hoher Anteil von Schwangeren führten Schilddrüsen therapeutika zu. In der exponierten Gruppe waren 35,9% und in der Kontrollgruppe 40,2% der Schwangeren betroffen. Diese Neigung erkennt man besonders bei steigendem Alter der Mutter sowohl in der exponierten (29,0; 37,4; 39,7%) als auch in der Kontrollgruppe (32,8; 40,7; 46,0%). Einen ähnlichen Verlauf kann man bei steigendem BMI der Mutter in der exponierten (28,6; 35,5; 39,1; 37,4%) und auch in der Kontrollgruppe (29,3; 42,2; 40,9; 32,2%) erkennen. Es wäre zu diskutieren, diesen Erkenntnisstand durch frühzeitige Labordiagnostik in die Mutterschaftsrichtlinien zur früheren Diagnostik und Therapie aufzunehmen.

Ein besonderes Augenmerk sollte deshalb bei stetig steigendem Schwangerschaftsalter und Zunahme des BMI der Mutter auf die Prävention von metabolischen Krankheiten und deren schnellere Erfassung und Therapie in der Schwangerschaft, besser schon bei Kinderwunsch, gelegt werden. Solche Patientinnen werden bereits als Risikoschwangere erfasst. Es gilt deshalb, eine noch individuellere Betreuung der Schwangeren als auch eine bessere interdisziplinäre Zusammenarbeit anzustreben. Das gleiche gilt für Patientinnen mit erniedrigtem BMI. Bei diesen Frauen ist jedoch zusätzlich das Augenmerk auf die Erfassung von antibiotikabehandelten Infektionen zu legen.

Medikamente, die während der Schwangerschaft eingesetzt werden, können die Gesundheit und das Leben von Mutter und Kind zusätzlich beeinträchtigen. Der Einsatz von Medikamenten ist grundsätzlich nicht zu vermeiden, jedoch sollte in Anbetracht unserer vorgelegten Ergebnisse ein differenzierter und kritischer Umgang angeregt werden. Der überraschend hohe Anteil an mit Medikamenten behandelten Schwangeren lässt einerseits einen unkritischen Umgang mit Medikamenten vermuten. Andererseits deuten aber Daten von einigen Medikamenten auf eine eher zurückhaltende inadäquate Behandlung von bestimmten Erkrankungen hin. Interessant wäre zu untersuchen, was Selbstmedikation, was ärztlich verordnet ist. Die aufgezeigten Resultate dieser Arbeit geben praxisrelevante Hinweise, die von der Pränataldiagnostik als auch der Geburtshilfe aufgegriffen und zielorientiert eingesetzt werden können.

6 Anhang






Geburtsjahr <input style="width: 30px;" type="text"/>	Klinik-Nr. <input style="width: 30px;" type="text"/>	Geburten-Nr. <input style="width: 60px;" type="text"/>
ANGABEN ÜBER DAS NEUGEBORENE		
Geschlecht <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = Knabe 2 = Mädchen 3 = nicht bekannt	Name Vorname Geb.-Dat. <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div>	
Geburtsgewicht <input style="width: 40px;" type="text"/> g Länge <input style="width: 40px;" type="text"/> cm Kopfumfang nach Geburt <input style="width: 40px;" type="text"/> cm Kopfumfang nach 3 Tagen <input style="width: 40px;" type="text"/> cm voll. SSW <input style="width: 40px;" type="text"/>	Brustkorb-Breite <input style="width: 40px;" type="text"/> cm Brustkorb-Tiefe <input style="width: 40px;" type="text"/> cm Fehlbildungen (unmittelbar nach Geburt) verbal angeben	Geburts-Modus <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = Spontangeburt <input style="width: 20px;" type="text"/> 2 = Vaginal/operative Geburt <input style="width: 20px;" type="text"/> 3 = Sectio
ANGABEN ÜBER DIE MUTTER		
Alter bei Geburt <input style="width: 40px;" type="text"/>	Körpergewicht unmittelbar vor dieser Schwangerschaft <input style="width: 40px;" type="text"/> kg Körpergewicht am Ende der Schwangerschaft <input style="width: 40px;" type="text"/> kg	unbekleidet aufrechte Körperhaltung ohne Schuhe Körperhöhe <input style="width: 40px;" type="text"/> cm
Körperbau-Typ Nr. <input style="width: 20px;" type="text"/>		
 1 klein + schlank	 2 klein + untersetzt	 3 Mitteltyp
	 4 groß + schlank	 5 groß + kräftig
1. Anzahl aller bisherigen Lebend- und Totgeburten (die jetzige mitzählen) <input style="width: 40px;" type="text"/>		<input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/>
2. Anzahl aller bisherigen Aborte bei medizinischer Indikation		
3. Anzahl aller bisherigen Spontanaborte		
4. Anzahl aller bisherigen Schwangerschaftsabbrüche		
5. Anzahl aller bisherigen Schwangerschaften (die jetzige mitzählen)		
		Summe aus 1 + 2 + 3 + 4
Eigene chronische Erkrankungen (verbal angeben) z.B. Diabetes mellitus, Allergien		
Schwangerschaftsrisiken (verbal angeben) z.B. Schwangerschaftsdiabetes, Gestose		

Abb. 1/1 Erfassungsbogen für lebendgeborene Einlinge

ANGABEN ÜBER DIE MUTTER

Plazentahistologie ☐ 1 = unauffällig; 3 = nicht untersucht
2 = pathologisch (verbal angeben)

Plazentagewicht g

Eintritt der Schwangerschaft infolge Sterilitätsbehandlung

☐ 1 = nein
2 = ja

bei ja ☐ 1 = Hormonbehandlung 3 = ICSI
2 = IVF 4 = sonstige

Nikotin in der Schwangerschaft

☐ 1 = nein bei ja
2 = ja Zig. pro Tag

Medikamente in der Schwangerschaft

☐ 1 = nein bei ja, welche? (z.B. Eisen, Folsäure)
2 = ja

Alkohol in der Schwangerschaft

☐ 1 = nein 3 = gelegentlich
2 = selten 4 = öfter

Drogen in der Schwangerschaft

☐ 1 = nein bei ja, welche?
2 = ja

Herkunftsland

☐ 1 = Deutschland
2 = anderes Land

bei 2
welches Land?

ANGABEN ÜBER DEN VATER

Alter bei Geburt

unbekleidet
Körpergewicht kg

aufrechte Körperhaltung
ohne Schuhe
Körperhöhe cm

Körperbau-Typ

Nr.

☐

1
klein + schlank

2
klein + untersetzt

3
Mitteltyp

4
groß + schlank

5
groß + kräftig

Herkunftsland

☐ 1 = Deutschland
2 = anderes Land

bei 2
welches Land?

Neugeborene für Längsschnittuntersuchung
entsprechend der Studienkriterien vorgesehen

☐ 1 = nein
2 = ja (exponierte Gruppe)
3 = ja (Kontrollgruppe)

Nächster
Untersuchungstermin
(Geburtsdatum ±14 Tage)

Tag

Monat

Jahr

Anschrift der Erziehungsberechtigten

Name Vorname

Straße

PLZ Ort

Tel.-Nr.

e-mail

93

Geburtsjahr <input style="width: 20px;" type="text"/>	Klinik-Nr. <input style="width: 20px;" type="text"/>	Geburten-Nr. <input style="width: 20px;" type="text"/>
ANGABEN ÜBER DAS KIND		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> Name <input style="width: 100px;" type="text"/> Vorname <input style="width: 100px;" type="text"/> </div> <div> Geb.-Dat. <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div> </div>		
Geschlecht <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = Knabe 2 = Mädchen 3 = nicht bekannt		
Wurde das Kind gestillt? <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = nein 2 = ja bei ja: vollgestillt bis zum <input style="width: 20px;" type="text"/> Monat teilgestillt bis zum <input style="width: 20px;" type="text"/> Monat		
1. Nachuntersuchung (1. Jahr)	<div> 1. Untersuchungsdatum <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div> Körpergewicht <input style="width: 20px;" type="text"/> kg Körperlänge (im Liegen messen) <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Chronische Erkrankungen? <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = nein 2 = ja bei ja, welche? </div> <div> Kopfumfang <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Breite <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Tiefe <input style="width: 20px;" type="text"/> cm </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> Nächster Untersuchungstermin (Geburtstag ±14 Tage) <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div>	
2. Nachuntersuchung (2. Jahr)	<div> 2. Untersuchungsdatum <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div> Körpergewicht <input style="width: 20px;" type="text"/> kg Körperlänge (im Liegen messen) <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Chronische Erkrankungen? <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = nein 2 = ja bei ja, welche? </div> <div> Kopfumfang <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Breite <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Tiefe <input style="width: 20px;" type="text"/> cm </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> Nächster Untersuchungstermin (Geburtstag ±14 Tage) <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div>	
3. Nachuntersuchung (3. Jahr)	<div> 3. Untersuchungsdatum <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div> Körpergewicht <input style="width: 20px;" type="text"/> kg Körperlänge (im Liegen messen) <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Chronische Erkrankungen? <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = nein 2 = ja bei ja, welche? </div> <div> Kopfumfang <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Breite <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Tiefe <input style="width: 20px;" type="text"/> cm </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> Nächster Untersuchungstermin (Geburtstag ±14 Tage) <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div>	
4. Nachuntersuchung (4. Jahr)	<div> 4. Untersuchungsdatum <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Tag Monat Jahr </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div> Körpergewicht <input style="width: 20px;" type="text"/> kg Körperhöhe (im Stehen messen) <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Chronische Erkrankungen? <input style="width: 20px;" type="text"/> 1 = nein 2 = ja bei ja, welche? </div> <div> Kopfumfang <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Breite <input style="width: 20px;" type="text"/> cm Brustkorb-Tiefe <input style="width: 20px;" type="text"/> cm </div> </div>	

Abb. 1/3 Erfassungsbogen für lebendgeborene Einlinge

Medikamentenübersicht analog Roter Liste

AM-Gruppe	Wirkstoffe	Wirkstoffgruppe	Name / Präparat (Laienangaben)
01 Antianämika	0101 Eisen 0102 Folsäure/-derivate 0103 Erythropoetin		Fe/FE/Eisen/Eisen Folio Fonistil Ferrosanol = Ferrosand = Ferrosano Haemopotect = Haemoprotect Haematopan Folicombin Floradix-Kräuterblut Folase Folarell Folverlan Folsäure = Fols. = Folsäure Femibion = Vemibion Folat Lederfolat/Vitaverlan = Vita Verlan Gravi-Fol Neorecormon
02 Antiallergika	0201 Alkylamine 0202 Ceterizitin 0203 and. Einzelstoffe 0204 Antiallergika nicht näher bezeichnet 0205 Loratadin	0201 – 0203 Antihistaminika	Fenistil Xusal Tavegil Meclozin
03 Broncholytika / Antiasthmatika	0301 Budesonid 0302 Beclomethason 0303 inhal. Kombi-Beta 2 0304 Salbutamol 0305 Theophyllin 0306 Clenbuterol	0301 – 0302 inhal. Glucokortikoide 0304 Anticholinergika 0305 – 0306 systemisch / Einzelstoffe	Pulmicort Junik Aarane atmadisc Berodual Symbicort Viani Mucosulvan
04 Antitussiva / Expectorantia	0401 ACC 0402 Ambroxol 0403 Opioide 0404 pflanzliche Antitussiva 0405 Homöopatika	0401 – 0402 Mucolytika	Capval Gelomyrtol Sinuselect
05 Rhinologika	0501 pflanzliche Rhinologika 0502 andere Rhinologika 0503 Sympathikomimethika 0504 nn Rhinologika		Sinupret Rhinomer Otriven-Nasentropfen
06 Grippemittel	0601 Homöopathika		Meditonsin Echinacea

AM-Gruppe	Wirkstoffe	Wirkstoffgruppe	Name / Präparat (Laienangaben)
07 Vitamine	0701 Pantothensäure 0702 B12 0703 Biotin 0704 Ascorbinsäure, Vit C 0705 Multivitamin		Panthenol Multivit • Jenapharm • Centrum materna ...
08 Magnesium	0801		
09 Antidiabetika	0901 Insulin 0902 Pioglitazon 0903 Metformin		Actos
10 Electrolyte (außer Mg) Mineralstoffpräparate	1001		Clorit = Chlorit • Zink • Mineralien • Kalium/Kalinor Kalzium = Ca = Calcium = Calzium Calcinagon-Kombinationen • Tromcardin
11 Nahrungs- ergänzungsmittel	1101		Omega 3 = Omega-3-Fettsäure = Omega-3-FS DHA-Fettsäuren • Lachsöl • Fischölkapseln • Orthomol
12 SD-Therapeutika	1201 Levothyroxin 1202 Thyronacid 1203 Thyronajod 1204 Jod 1205 Thiamazol	1201 SD-Hormone 1202 – 1203 SD-Kombinationspräparate	L-Thyroxin/Elthyroxint • Euthyrox = Eythyrox Jod/Jodid/jodid/Jodtabletten Fasipasin = Favistan
13 Gynäkologika	1301 Kombination bei vag. Erkrankungen 1302 Clotrimazol 1303 Metronidazol 1304 Homöopathika 1305 Fenoterol 1306 Clenbuterol 1307 Nitrat 1308 Ascorbinsäure 1309 L. acidophilus 1310 Tokolytika nicht näher bezeichnet	1302 – 1303 Antibiotika + Antimykotika 1305 – 1307 Antiabortiva andere Vaginaltherapeutika mikroorganismenhalt. Antiinfektiva	Eubiolac Kadefungin Ungefün Vadefingin Canesten Vaginalcreme Antimykotikum Antifungol = Antifungal Mittel geg. Pilzinfektion canifug. spp. Vagimid Feminion = Fembion = Vemit Partusisten Spiropent NO-Pflaster • Nitrattokolyse Vagi-C Vagiflor • Gynflor

AM-Gruppe	Wirkstoffe	Wirkstoffgruppe	Name / Präparat (Laienangaben)
14 Hormone	1401 Gestagene 1402 Estrogene	1401 – 1402 Mittel bei Zyklusbeschwerden	Progesteron Utrogest/Urogest Klimonorm = climanorm Gelbkörperhormon
15 Antiemetika	1501 Dimenhydrinat		Vomex
16 Spasmolytika	1601 Butylscopolamin 1502 Denaverin	neurotrop-muskul. Spasmolytikum	Buscopan Spasmalgam
17 Lipidsenker	1701 Colestyramin		Quantalan
18 Magen-Darm- Mittel	1801 Protonenpumpenhemmer 1802 andere Einzelstoffe 1803 Antacida 1804 Mesazalin 1805 Kohle 1806 pflanzliche Mittel 1807 Mikroorganismen 1808 Laxantia	1801 – 1803 Gastritismittel 1804 intestinale Antiinfektiva 1805 Antidiarrhoika	Pantoprazol Pantozol Omeprazol Nexium (Omeprazol) Metoclopramid Pasphe MCP Calciumcarbonat Rennie Kombin. Progastrit = Progetrit = Progastrix = Progastrix Gaviscon = Gavisone Hydrotalcid Talcid Almasilat Simagel Riopan Salofalk = Salotalk Kohlekompressen Gastrovegetalin Perenterol Lactulose
19 Corticoide (interna)	1901 Methylprednisolon 1902 Prednisolon 1903 Hydrocortison 1904 Betamethason 1905 Dexamethason		Urbason Prednisolon Decortin Kortison Celestan
20 Antiepileptika	2001 Valproinsäure 2002 Lamotrigin 2003 Topiramat 2004 Carbamazepin		Orfiril = Orfiril long Topamax (Tombarax) Timonil
21 Antikoagulantia	2101 Heparine 2102 Cumarinderivate		Clexane = Clexan = Ceclax Fragmin / Fragmin Forte Monoembolex Falthrom

AM-Gruppe	Wirkstoffe	Wirkstoffgruppe	Name / Präparat (Laienangaben)
22 Psychopharmaka	2201 Doxepin 2202 Amitryptilin 2203 Clomipramin 2204 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer 2205 Risperdal 2206 Benzodiazepine 2207 Depot-Neuroleptika	2201 – 2203 Tri- u. Tetrazyklische Antidepressiva Citalopram Paroxetin Sertralin Neuroleptika Anxiolytika	Mintazepin Citalopra Cipramil Citalogamma Zoloft Atosil Taxilan Diazepan / Valium Imap
23 Entwöhnungs- mittel	2301 Levomethadon		L-Polamidon
24 Analgetika	2401 Fentanyl 2402 Piritramid 2403 Buprenorphin 2404 Paracetamol 2405 Antranilsäure 2406 Pyrazolon + PCM 2407 Metamizol-Natrium 2408 nn Schmerzmittel 2409 ASS 2410 Pethidin 2411 Tramadol	2401 – 2403 Narkoanalgetika Kombinationsprodukte Pyrazolinon-Verbindungen andere zentral wirk. Analgetika	Dipidolor Transtec PCM / Perfalgan Diclofenac Ibuprofen = Ioprofen Indometacin Thomapyrin Novaminsulfon Novalgin Schmerztabletten / Analgetika Dolantin
25 Kardiaka	2501 Digoxin 2502 Antiarrhythmika	Herzglycoside	
26 Antihypotonika	2601 Carnigen 2602 pflanzliche Antihypotonika	adrenerge/dopaminerge Substanzen	Oxiloftrin Korodic

7 Literaturverzeichnis

- 1 Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, Dejucq-Rainsford N, Jégou B. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod* 2013 Jul; 28 (7):1890-8
- 2 Alex S. Ernährung in der Schwangerschaft. Ergebnisse einer Befragung von Schwangeren in Berlin zu Nahrungsergänzungsmitteln. Diss. an der Med. Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin 2009
- 3 Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome . *Am J Clin Nutr* 2000 May; 71 (5 Suppl): 1280S-4S
- 4 Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A: The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 17
- 5 Almasi O, Priente G, Kessous R, Sergientko R, Sheiner E. Association between delivery of small-for-gestational-age neonate and long-term maternal chronic kidney disease. *J Matern Fetal Neonatol Med* 2015 Nov; 23:1-4
- 6 Alonso Ojembarrena AJ, Cano Fernandez A, Giron Velasco G, Chullen Y and Sanchez Bayle M. Birth weight and familial smoking. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63 (2):116-9
- 7 Alvarez MD, Subramaniam A, Tang Y, Edwards RK. Obesity as an independent risk factor for group B streptococcal colonization. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2016 Dec 20: 1-4
- 8 Ancel PY, Breart G. Epidemiologie und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit. *Gynäkologe*, 2000; 33: 356
- 9 AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010; 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Erstellt am: 15.06.2011 – 1201120003
- 10 Ashford KB, Hahn E, Hall L, Rayens MK, Noland M, Ferguson JE. The Effects of Prenatal Secondhand Smoke Exposure on Preterm birth and Neonatal Outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatol Nurs* 2010; 39 (5): 525-535
- 11 Athukorala C, Crowther CA, Willson K. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (Achois) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the Achois trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47: 37-41
- 12 Backes CH, Marham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal pre-eclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011; 2011: 2141365. Epub 2011 Apr 4
- 13 Badeyan G, Weislo M, Bussiewre E. La situation perinatale en France en 1968. *Etudes et Resultats* 2000; 73: 1
- 14 Balani J, Hyer S, Rodin D, Shehata H. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009; 26: 798-802
- 15 Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutins E, Stewart AW. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, Jan 15; 183 (2): 171-8
- 16 Becker S, Schmid D, Amann-Gassner U, Hauner H. Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln vor und während der Schwangerschaft. *Ernährungsumschau* 2011; 1: 36-41
- 17 Berglund SK, García-Valdés L, Torres-Espinola FJ, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, Aguilar MJ, Agil A, Lorente JA, Florido J, Padilla C, Altmäe S, Marcos A, López-Sabater MC, Campoy C. PREOBE team. Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: an observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health*. 2016 Mar 16 (1): 207

- 18 Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, Bortnik O, Arnon, J, Or-Noy A. First-trimester exposure to moxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 (3): 298-302
- 19 Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowstein M, Arnon, J, Merlob P, Or-Noy A. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 161-5
- 20 Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007 Jul 24; 7: 168
- 21 Block-Abraham DM, Adamovich D, Turan OM, Doyle LE, Blitzler MG, Baschat AA. Maternal blood pressures during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age neonate. *Hypertens Pregnancy* 2016 Mar 22: 1-11
- 22 Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (3): 247.e1-6
- 23 Borowski W, Mielniczak H. Preterm delivery in relation to combined pregnancy weight and preterm body mass. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 577
- 24 Braun T, Sloboda DM. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynaecol Obstet* 2015
- 25 Briesse V, Bolz M & Reimer T. Krankheiten in der Schwangerschaft. Handbuch der Diagnosen von A-Z. Berlin: de Gruyter Verlag 2010
- 26 Briesse V, Voigt M, Wisser J, Borchardt U, Straube S: Risk of pregnancy and birth in obese primiparous women: an analysis of German perinatal statistics. *Arch Gynecol Obstet* published online 2010
- 27 Briesse V, Voigt M: Erkrankungen in der Schwangerschaft – Teil 4: Adipositas und Präeklampsie. *gyn* 2009; 14
- 28 Briesse V, Voigt M: Erkrankungen in der Schwangerschaft – Teil 6: Venöse Thromboembolien. *gyn* 2010; 15: 123-129
- 29 Briesse V: Erkrankungen in der Schwangerschaft – Teil 11: Diabetes mellitus Typ 2. *gyn* 2010; 15
- 30 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkens, 2005
- 31 Brückmann A. Prädiktive Parameter für Frühgeburt und vorzeitigen Blasensprung. Inaugural-Diss., Jena 2004
- 32 Brynhildsen J, Sydsjo A, Ekholm-Selling K and Josefsson A. “ The importance of maternal BMI on infants birth weight in four BMI groups for the period 1978-2001.” *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88 (4): 171-7
- 33 Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systemic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2009; 31 (9): 818-26
- 34 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 Pt 1): 402-14
- 35 Catalano P, Kirwan J, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short-and long-term outcomes. *BMC Public Health*. 2007 Jul 24; 7: 168

- 36 Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic Hypertension Related to Risk for Preterm and Term Small for Gestational Age Births. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2008; Vol 112, No 2, Part 1: 290-296
- 37 Chen J, Zhang SK, Wang QM, Shen HP, Zhang YP, Yan DH, Liu J, Liu M. Investigation on folic acid supplementation status among Chinese women in the first trimester of pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Apr 19; 96 (15): 1215-9
- 38 Clearly-Goldmann J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Eddleman KA, Klugman S, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, d'Alton M. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 200; 105: 983
- 39 Clinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaption from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33
- 40 Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147
- 41 Codero L, Treuer S, Landon M, Gabbe S. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152: 249-254
- 42 Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (1): 7-22
- 43 Cooper M, Langley K, Thapar A. Antenatal acetaminophen use and attention-deficit, hyperactivity disorder: an interesting observed association but too early to infer causality. *JAMA pediatr* 2014 Apr; 168 (4): 306-7
- 44 Cram LF, Zapata MJ, Toy EC, Barker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Phys* 2002; 65: 241
- 45 Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009 Jan; 31 (1): 28-35
- 46 Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (3): CD003935
- 47 Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002 Jun; 19 (6): 482-9
- 48 Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics* 21. Edition McGraw-Hill, New York 2001
- 49 Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res* 70 (2004): 853-861
- 50 Dadelszen von P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Rep* 2014 Aug; 16 (8): 454. doi: 10.1007/s11906-014-0454-8
- 51 Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, Khoshnood B, Branant G, Ancel PY, Subtil D. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 2012; 163: 30-4
- 52 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen Stand August 2010
- 53 Devkota R, Khan GM, Alam K, Regmi A, Sapkota B. Medication utilization pattern for management of pregnancy complications: a study in Western Nepal. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016 Sep 20; 16: 272
- 54 Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and obstetrical Outcomes in women over 40 years Age. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75 (8): 827-832

- 55 Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Sam J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1726
- 56 Ekblom P, Damm P, Nøgaard K, Clausen P, Feldt-Rasmussen U, Feldt-Rasmussen B, Nielsen LH, Mølsted-Pedersen L, Mathiesen ER. Urinary albumin excretion and 24-hour blood pressure as predictors of pre-eclampsia in Type I diabetes. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000 Jul; 43 (7): 927-31
- 57 Ergaz Z, Neeman-Azulay M, Weinstein-Fudim L, Weksler-Zangen S, Shoshani-Dror D, Szyf M, Ornoy A. Diabetes in the Cohen Rat Intensifies the Fetal Pancreatic Damage Induced by the Diabetogenic High Sucrose Low Copper Diet. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2016 Feb; 107 (1): 21-31. doi: 10.1002/bdrb.21169. Epub 2016 Jan 7
- 58 Espinoza J, Kusanovic JP, Kim YM, Kim JS, Hassan SS, Gotsch F, Goncalvas LF, Erez O, Friel L, Soto E, Romero R. An Episode of Preterm Labor is a Risk Factor for the Birth of an SGA Neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (6): 574.e1-574.e6
- 59 Fadl H, Östlund I, Magnuson A, Hanson U. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 2010; 27: 436-441
- 60 Fantuzzi G, Vaccharo V, Aggazzotti G, Righi E, Kanitz S, Barbone F, Sansebastiano G, Battaglia MA, Leoni V, Fabiani L, Triassi M, Sciacca S, Facchinetti F. Exposure to active and passive smoking during pregnancy and severe small for gestational age at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21 (9): 643-7
- 61 Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 200-5. *BMJ*, Online First, 2008: 1
- 62 Friese K, Plath C, Briese V. Frühgeburt und Frühgeborenes. Eine interdisziplinäre Aufgabe. Springer, Berlin 2000
- 63 Gamson K, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2004; 15: 26-34
- 64 Garnier Y. Prävention der Frühgeburtlichkeit – Strategie und Erfolg. *Gyn* 2008; 13: 268
- 65 Gasparovic VE, Ahmetasevic SG, Beljan P. The role of antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes. *Coll Antropol* 2014 Jun; 38 (2): 653-7
- 66 Gawehn N. Die Entwicklung ehemaliger frühgeborener Kinder. Aufmerksamkeitsleistungen ehemaliger Frühgeborener im Schul- und Vorschulalter. Inaugural-Dissertation, Univ. Bochum 2009
- 67 Gewolb I. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res* 1996; 22: 201-211
- 68 Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 2010 May; 33 (5): 964-8. doi: 10.2337/dc09-1810. Epub 2010 Feb 11
- 69 Gonsalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 3
- GRAP – German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Interim Report 2014
- 70 Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowen LME. The association between customized small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG* 2007; 114: 478-484
- 71 Guldner L, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 2007 Oct 24; 6:33

- 72 Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (6):1590-7
- 73 HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58: 453-9
- 74 Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73 (2): 133-41
- 75 Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. II. Medical care. *Epilepsy Research* 1995; 21: 51-58
- 76 Hawai'i Journal Of Medicine & Public Health 2014; 73 (2): 49-57
- 77 Hayes DK, Feigal DW, Smith RA, Fuddy LJ: Maternal Asthma, Diabetes and High Blood Pressure are Associated with Low Birth Weight and Increased Hospital Birth and Delivery Charges; Hawai'i Hospital Discharge Data 2033-2008
- 78 Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawd AH, MacPherson CA, Caritis SN, Miodovnik M, Menard KM, Thureau GR, Sorokin Y. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass Index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 882
- 79 Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 206
- 80 Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffmann HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among non- obese black and white women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 909
- 81 Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000 Dec; 43 (12): 1534-9
- 82 Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (1): 18-23
- 83 Hill MG, Menon S, Smith S, Zhang H, Tong X, Browne PC. Screening for chlamydia and gonorrhea Cervicitis and Implications for Pregnancy Outcome. Are the Testing and Treating at the right time? *J Reprod Med* 2015 Jul-Aug; 60 (7-8): 301-8
- 84 Hincz P, Borowski D, Krekora M, Podciechowski L, Horzelski W and Wilczynski J. Maternal obesity as a perinatal risk factor. *Ginekolog Pol* 2009; 80 (5): 334-7
- 85 Hong J, Rumbold A, Willson K, Crowther C. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008; 8: 31-37
- 86 Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Large S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: doi:10.1136/bmj.c1395
- 87 Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samsom JF, van Geijn HP, Bleker OP, van Wassenaer AG. Long-term follow of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. Randomized controlled trial. *BJOG* 2006; 113 (3): 324-31

- 88 How HY, Zafaranchi L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, Spinnato JA. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Apr; 194 (4): 976-81
- 89 Hoyme UB, Grosch A, Roemer VM, Saling E. Die bakterielle Vaginose als Risikofaktor. *Gynäkologe* 2000; 33: 331
- 90 Hoyme UB, Möller U, Saling E. Aktuelle Aspekte der Thüringer Frühgeburtenvermeidungs-Aktion 2000. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 107-11
- 91 Hoyme UB, Schwalbe N, Saling E. Effizienz der Thüringer Frühgeburtenvermeidung-Aktion 2000 wird durch die Perinatalstatistik der Jahre 2001-2003 bestätigt. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 284-8
- 92 http://www.frauenaerzte-im-netz.de/de_news_653_1_1107.html
- 93 Jaddoe VM, Troe EJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Wittmann JC. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risk of low birthweight and the preterm birth; the Generation R Study. *Paed Perinat Epidem* 2008; 22: 162
- 94 Javonovic L, Metzger B, Knopp H, Conley M, Park E, Lee Y, Simpson J, Holmes L, Aarons J, Mills J (DIEP). The Diabetes in Early Pregnancy Study. Beta-Hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1978-1984
- 95 Joy S, Istwan N, Rhea D, Desch C and Stanziano G. The impact of maternal obesity on the incidence of adverse pregnancy outcomes in high-risk term pregnancies. *Am J Perinatol* 2009; 26 (5): 345-9
- 96 Kainer F. *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Schwarzenberg 2006
- 97 Källen BAJ, Otterblad Olausson P. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reproductive Toxicology* 2002; 16: 327-32
- 98 Kalter H. Folic acid and human malformation: a summary and evaluation. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 463-76
- 99 Kaplon-Cieslicka A, Postula M, Rosiak M, Peller M, Kondracka A, Serafin A, Trzepla E, Opolski G, Filipiak KJ. Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2014 Aug 15; 13:112
- 100 Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G, Streli C, Waldhäusl W, Wagner O, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717-1723
- 101 Kessel S, Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P, Scharf A, Günter H. Gestational diabetes under clinical conditions in aspired normoglycemia: investigation for correlation of blood glucose daily profiles and fetometric ultrasound parameters. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211: 185-189
- 102 Khan A, Nasrullah FD, Jaleel R. Frequency and risk factors of low birth weight in term pregnancy Pak. *J Med Sci* 2016 Jan-Feb; 32 (1):138-42. doi: 10.12669/pjms.321.8120.
- 103 Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-1868
- 104 King H. Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women in Childbearing Age. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B9-B13
- 105 Kirschner W, Friese K, Dudenhausen JW. Eisenmangel in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe* Volume 44, Nummer 9 (2011), 759-766, DOI: 10.1007/s00129-011-2841-4
- 106 Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomized controlled trial of a infection screening program to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371-5

- 107 Kjos S, Schaefer-Graf U. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl: 200-205
- 108 Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dt Ärztebl.* 101 2004, Nr 23: 1670-1681
- 109 Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1745-50
- 110 Koumans EH, Markopwitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 5152
- 111 Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev* 2004; 77: 13-22
- 112 Krankenkassen BdÄu. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschaftsrichtlinien). B. d. Ä. u. Krankenkassen 2007
- 113 Kristensen DM, Hass U, Lesne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppaari J, Jensen TK, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellesmann C, Main KM, Jegou B, Leffers H. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011 Jan; 26 (1): 235-44
- 114 Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med* 2016 Jun 17; 14 (1): 91
- 115 Kyrkelund-Blomberg NB, Ganath F, Cnattingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet gynecol Scand* (2005); 84: 572
- 116 Lamont RF, Duncan SL, Mandal D. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 516
- 117 Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 752-8
- 118 Lequerq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery, in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2824-2828
- 119 Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavior problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014 Apr; 168 (4): 313-20
- 120 Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppaari J, Andersen HR, Andersen MS, Skakkebaek NE, Jensen TK. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod* 2017 Jan; 32 (1): 223-231
- 121 Lo CC, Hsu JJ, Hsieh CC, Hung TH. Risk factors for spontaneous preterm delivery before 34 weeks of gestation among Taiwanese women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 389
- 122 Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality: *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25 (2): 124-32
- 123 Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz Ch. Maternal diabetes: an independent risk factor for major malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001; 64: 98-106
- 124 Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (8): 922-7

- 125 Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008; 65: 227-23
- 126 Magee BD, Hattis D, Kivel NM. Role of smoking in low birth weight. *J Reprod Med* 2004; 49 (1): 23-7
- 127 Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327 (7421): 955-60
Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *The cochrane Library* 2014; 4: 1-73
- 128 Malone F, Porter F, Nyberg D, Comstock C, Hankins G, Eddleman K, Gross S, Dugoff L, Craigo S, Timor-Tritsch I, Carr S, Wolfe H, D'Alton M. Preconceptional folate prevents preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007, Dec, Supplement
- 129 Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23 (6): 857-70
- 130 McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wise LA. Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2017 Jan; 32 (1): 103-111
- 131 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: (16): 1597-1605
- 132 Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39: 65-76
- 133 Metzger B, Buchanan T, Coustan D, de Leiva A, Dunger D, Hadden D, Hod M, Kitzmiller J, Kjos L, Oats J, Pettitt D, Sacks D, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: S251-S260
- 134 Metzger B, Coustan D. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-167
- 135 Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bucheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure: The effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany 2009; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*
- 136 Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol* 2016 Mar 9: 1-8. [Epub ahead of print]
- 137 Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *J Am Med Ass* 2011; 305: 1996-2002
- 138 Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a Prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77 (2): 193-8
Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015 Apr; 39 (4): 665-70
- 139 Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multi-vitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260 (21): 3141-5

- 140 Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, Daniele C, Zedda P, Ciccotto G, Sulis S, Murenu M, Tiddia F, Manai M, Melis G. Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia: Results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 2006; 29: 1713-1714
- 141 Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, Temple RC. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med* 2011; 28 (9): 1060-1067
- 142 Murthi P, Rajaraman G, Brennecke SP, Kalionis B. The Role of Placental Homesbox Genes in Human Fetal Growth Restriction. *J Pregnancy* 2011: 548171
- 143 Nansel TR, Riggs MA, Yu K-F, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 381-6
- 144 Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index , micronutrients intake and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003; 133: 1737S
- 145 Ness RB, Zhang J, Bassa D, Klebanoff MA. Interactions between Smoking and Weight in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age-Birth. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 427-433
- 146 Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG* 2013 Jul; 120 (8): 948-59
- 147 Nicholson W, Bolen S, Takacs Witkop C, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents compared with Insulin in Women with Gestational Diabetes, A systemic Review. *Obstetrics Gynecology* 2009; 113: 193-205
- 148 Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (5): 643-54
- 149 Nierling U. Frühgeburten in Rostock – Eine retrospektive Analyse mit Erstellung eines Risikoprofils unter besonderer Berücksichtigung maternalen Faktoren. Inaugural-Dissertation. Universität Rostock 2008
- 150 Nohr EA, Bech BH, Vaeth M. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paed Perinat Epidemiol* 2007; 21: 5
- 151 Ochsenbein-Kölble N, Roos M, Gasser T, Zimmermann R. Cross-sectional study of weight gain and increase in BMI throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; PMID: 166981 (PubMed)
- 152 Odibo IN, Newville TM, Ounpraseuth ST, Dixon M, Lutgendorf MA, Foglia LM, Magann EF. Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr; 199:175-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.018. Epub 2016 Feb 21
- 153 Okah FA, Hoff GL, Dew P, Cai J. Cumulative and residual risks of small for gestational age neonates after changing pregnancy-smoking behaviors. *Am J Perinatol* 2007; 24 (3): 191-6
- 154 Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM Jr., Koch GG, Hertz-Picciotto I, Irwin DE. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks gestation. *J Perinatol* 1999; 19 (7): 488-93
- 155 Pená-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD004736
- 156 Pfäfflin M, May Th, Stefan H, Adelmeier U. Prävalenz, Behandlung und soziale Aspekte von Epilepsien in Deutschland. *Epilepsieblätter* 1997; 1: 20-26

- 157 Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, Castelluccia N, Colombi N, Mauro G, Tavassoli E, Melluzza C, Cabiddu G, Gernone G, Mongilardi E, Ferraresi M, Rolfo A, Todros T. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud* 2013 Spring; 10 (1): 6-26. doi: 10.1900/RDS.2013.10.6. Epub 2013 May 10
- 158 Pilz S, Tomaschitz A, Kienreich K, März W. Vitamin D. Was der Gynäkologe wissen sollte. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011; 8 (6), 384-389 79
- 159 Pogodina C, Brunner Huber LR, Racine EF, Platonova E. Smoke-Free Homes for Smoke-Free Babies: The Role of Residential Environmental Tobacco Smoke on Low Birth Weight. 2009; *J Community Health*
- 160 Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 (3): 282-8
- 161 Poulsen MN, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Glass TA, Schwartz BS. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years. *Obesity (Silver Spring)* 2017 Feb; 25 (2): 438-444
- 162 Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30.940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266 (3): 163-7
- 163 Rackham O, Paize F, WEindling A. Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control. *Postgrad Med* 2009; 12126-32
- 164 Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, Neururer S, Unterberger I, Luef G. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy- a matter of importance for the baby? *J Neurol* 2013 Feb; 260 (2): 484-8
- 165 Rizzo T, Metzger B, Burns W, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916
- 166 Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31 (3): 141-6
- 167 Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M. MiG Trial investigators. Metformin versus Insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-2015
- 168 Saling E, Raitsch S, Placht A, Fuhr N, Schumacher E. Frühgeburtenvermeidungsprogramm und Selbstvorsorge-Aktion für Schwangere. *Frauenarzt* 1994; 35: 84
- 169 Santos JF, Ribeiro RM, Rossi P, Haddad JM, Guidi HG, Pacetta AM, Pinotti JA. Urinary tract infections in pregnant women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13 (3): 204-9
- 170 Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C and J. Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med* 2008; 120 (3): E01-9
- 171 Schaefer C. Angiotensin II –receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 591-4
- 172 Schaefer-Graf U, Kjos S, Buehling K, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen J, Vetter K. Amniotic Fluid Insulin levels and Fetal Abdominal circumference at time of Amniocentesis in Pregnancies with Diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 349-354
- 173 Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, Kordonouri O. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1105-7
- 174 Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1745-50

- 175 Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W and Vetter K. Maternal obesity non maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestional diabetes. *J Perinat Med* 2002; 30 (4): 313-21
- 176 Schieve LKA, Meikle SF, Fedre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LKS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731
- 177 Schlembach D. Intrauterine Wachstumsrestriktion – Diagnostik und Management. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72: 373-5
- 178 Schneider H, Gniers J. Intrapartale Asphyxie. In *Die Geburtshilfe*, 3. Aufl. Hrsg. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Springer, Berlin 2006
- 179 Schneider H, Naiem A, Maick K, Hängg W. Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 54: 12
- 180 Schneider H, Spätling L. Frühgeburt. Pränatale und intrapartale Aspekte. In: *Die Geburtshilfe*, 3. Aufl. Hrsg. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Springer, Berlin 2006
- 181 Schneider H. Die Pathogenese der Frühgeburt. 176. Tagung Mittelrheinische Ges Geburt Gynäkol Fulda, 4.-6. Juni 2004. Abdruck in: *Zbl Gynäk* 126
- 182 Schneider H. Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung. *Gynäkologie* 2000; 33: 336
- 183 Scholl T. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218S-22S
- 184 Schulz M, Wacker J, Bastert G. Effect of urapidil in antihypertensive therapy of pre-eclampsia on newborns. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 529-33
- 185 Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol* 2009; 587.14: 3453-3458
- 186 Seelbach-Goebel: Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome. *Geburtsh und Frauenhilfe* 2013; 73 (12): 1218-1227
- 187 Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, Landon M, Paul RH, Meis PJ, Miodovnik M, Dombrowski MP, Thurnau GR, Moawad AH, Roberts J. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Dec; 183 (6):1520-4
- 188 Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A. Second trimester folate status and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec; 191 (6): 1851-7
- 189 Simhan HN, Caritis SN, Krohn M, Hillier SL. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 213-8
- 190 Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002; 26 (1): 42-50
- 191 Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008
- 192 Small F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD000490i
- 193 Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1169
- 194 Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension? *Journal of perinatology* 2009; 29 (10): 680-684

- 195 Ströhle A. Folate and Prevention of Neural Tube Defects: New Insights from a Bayesian Model. *Int J Vitam Nutr Res* 2015
- 196 Su CY, Lin HC, Cheng HC, Yen AM, Chen YH, Kao S. Pregnancy Outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PLoS One* 8 (2): e53844. Doi:10.1371/journal.pone.0053844
- 197 Swisinski A, Verstaalen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presense of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis. *PLoS One* 2013; 8 (2): e 53997
- 198 Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67 (3): 181-92
- 199 Tabacova S. Mode of action: angiotensin-converting enzyme inhibition--developmental effects associated with exposure to ACE inhibitors. *Crit Rev Toxicol* 2005 Oct-Nov; 35 (8-9): 747-55
- 200 Tamura T, Goldenberg R, Freeberg L, Cliver S, Cutter G, Hoffmann H. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 365-70
- 201 Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4 CD 002250. Review Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD002250
- 202 Thomazeau J, Perin J, Nizard R, Bouhassira D, Collin E, Nguyen E, Perrot S, Bergmann JF, Lloret-Linares C. Pain management and pain characteristics in obese and normal weight patients before joint replacement. *J Eval Clin Pract* 2014 Oct; 20 (5): 611-6
- 203 Torres K, Szukala M, Torres A, Pietrzyk L, Maciejewski R. Assessment of the correlation between gender, age, body mass index and the severity of postoperative pain, nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2015 Jul; 39 (229): 9-13
- 204 Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F. Effect of early clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a reandomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983
- 205 Upadhyaya KK, Jalazo ER, Connor KA, Mistry KB, Cheng TL. Optimizing Preconception Health among Young Women: What Are We Missing? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016 Oct; 29 (5): 464-6
- 206 Urlenberger B, Müller W. Prognose von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1501 g. *Gynäkolog Geburtshilfe* 2004; 44: 19
- 207 Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, Naassan G, Nassar AH. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 178
- 208 Vannucci Campos D, Lopim GM, da Silva DA, de Almeida AA, Amado D, Arida RM. Epilepsy and exercise: An experimental study in female rats. *Physiol Behav* 2017 Jan 6; 171: 120-126
- 209 Varma R, Gupta JK. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Multiple meta-analysis and dilemmas in interpretation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 10-4
- 210 Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD002256
- 211 Viscusi ER, Ding L, Phipps JB, Itri LM, Schauer PR. High Body Mass Index and Use of Fentanyl Iontophoretic Transdermal System in Postoperative Pain Management: Results of a Pooled Analysis of Six Phase 3/3B Trials. *Pain Ther* 2016 Dec 21
- 212 Voigt M, Olbertz D, Fusch C, Krafczyk D, Briese V, Schneider KTM. Zum Einfluß von vorausgegangenen Schwangerschaftsabbrüchen, Aborten und Totgeburten auf die Rate Neugeborener mit niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeborene sowie auf die somatische Klassifikation der Neugeborenen. Analyse eines Schwangerenkollektivs mit 1.065.202 Einlingsgeburten der Jahre 1995-2000. *Z Geburtsh Neonatol* 2008; 212: 5

- 213 Voigt M, Straube S, Fusch C, Heineck G, Olbertz D, Schneider KTM. The shortening of the duration of pregnancy due to smoking and associated costs for perinatal health care in Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211 (5): 204-10
- 214 Voigt M, Straube S, Zygmunt M, Krafczyk B, Schneider KTM, Briese V. Obesity and Pregnancy – A Risk Profile. *Z Geburtsh Neonatol* 2008; 212: 201-5
- 215 Wang, Y. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015
- 216 Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millenium Cohort. *BMC Public Hlth* 2007; 16: 81
- 217 Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaska M, Spacek J. Fluomycin Study Group. A comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomycin R) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Gynecol Obstet Invest* 2011; DOI: 10.1159/000332398
- 218 Wilson RD, Johnson J, Wyatt P. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003-1026
- 219 Wolff S, Legarth J, Vansgaard K, Toubro S, Astrup A. A randomized trial of the effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women. *Int J Obes* 2008; 32: 495-501
- 220 Yila TA, Araki A, Sasaki S, Miyashita C, Itoh K, Ikeno T, Yoshioka E, Kobayashi S, Goudarzi H, Baba T, Braimoh T, Minakami H, Endo T, Sengoku K, Kishi R. Predictors of foetal status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Childrens Health, 2002-2012 *Br J Nutr* 2016 Jun; 115 (12): 2227-35
- 221 Zaki NM, Albarraq AA. Use, attitudes and knowledge of medications among pregnant women: A Saudi study. *Saudi Pharm J* 2014 Nov; 22 (5): 419-28
- 222 Zhang J, Villar J, Sun W, Meriardi M, Abdel-Aleem H, Mathai M, Ali M, Yu KF, Zavaleta N, Purwar M, Thi Nhu Ngoc N, Campodonico L, Landoulsi S, Lindheimer M, Carroli G. Blood pressure dynamics during pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 162.e1 – 162.e6
- 223 Zheng, JS. Pre-conceptional intake of folic acid supplements is inversely associated with risk of preterm birth and small – for-gestational-age birth: a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2016
- 224 Zhu JL, Madson KM, Vestergaard M, Basso O, Olsen J. Paternal age and preterm birth. *Epidemiology* 2005; 16: 259

8 Lebenslauf

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, die vorliegende Arbeit selbständig ohne fremde Hilfe, nur unter Nutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und weder diese noch eine andere Arbeit zuvor an einer Hochschule als Dissertation eingereicht zu haben.

Waren, November 2017

Jacqueline Thamm

10 Danksagung

Für die Übernahme der Arbeit und die kritischen Hinweise bei der Anfertigung der Arbeit danke ich herzlich Herrn PD. Dr. med. I. Alkatout von der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Christian-Alberts-Universität zu Kiel.

Bei meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. A. Strauss von der Christian-Alberts-Universität zu Kiel, möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Dr. rer. med. M. Voigt vom Zentrum für Medizin und Gesellschaft der Universität Freiburg (Arbeitsgruppe Rostock/Sievershagen) für die Einführung in das Statistikprogramm „SPSS“ des Rechenzentrums der Universität Rostock.

Für die Bereitstellung der Daten und wohlwollende Unterstützung danke ich auch dem Leiter des Forschungsprojektes „Wachstumsverhalten Neugeborener“, Herrn Dr. D.M. Olbertz, Chefarzt der Abt. Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin im Klinikum Südstadt, Rostock.

Waren, November 2017

Jacqueline Thamm